

MONOGRAFIAS MEDICAS

FUNCIONES HORMONALES DEL FETO Y LA PLACENTA

SAMUEL KARCHMER * † y CATALINA WIONCZEK †

Fueron Bouin y Ancel los primeros en postular que el testículo fetal tiene una función endocrina en 1903, y el primero en concluir que la placenta humana es un órgano endocrino fue Halban en 1905.¹ Desde principios del siglo se ha acumulado una verdadera plétora de datos sobre las diversas funciones endocrinas del feto humano y la placenta, a pesar de lo cual los conocimientos actuales sobre muchos aspectos de la función feto-placentaria son incompletos o definitivamente rudimentarios. Hace 25 años, Jost² demostró por primera vez que el feto animal ejerce diversas funciones endocrinas, y en 1962 Diczfalusy³ propone el concepto de "unidad fetoplacentaria humana", 3 años después de la aparición de las primeras investigaciones de Ryan sobre biosíntesis de estrógenos y progestágenos en el feto humano.⁴

¿Por qué resulta tan complejo el estudio de la endocrinología gestacional humana? La razón está en la interre-

* Académico numerario.

† Instituto Mexicano del Seguro Social.

lación funcional que existe entre el feto, placenta y madre, cada uno de los cuales produce hormonas y enzimas que repercuten más allá de su propio compartimiento. Por otra parte, las hormonas fetales y maternas se metabolizan en la placenta, y sus metabolitos se vierten hacia el organismo materno y en grado menor, al feto, dando lugar en ambos sitios a un sinnúmero de efectos metabólicos y hormonales.

Funciones endocrinas del feto humano

Hipotálamo e hipófisis. Como ha podido comprobarse por la respuesta hipofisiaria ante diversos estímulos,^{5, 6} las más recientes investigaciones indican que desde el segundo al tercer mes de la gestación varias hormonas liberadoras funcionan en el feto humano. También ha podido comprobarse que el feto humano produce una buena parte, si no es que todas las hormonas hipofisiarias desde periodos muy tempranos del desarrollo. El sistema porta hipofisiario del feto humano se desarrolla aproximadamente a la mitad del embarazo, y en el momento en que aparecen los vasos portales se puede identificar material de neurosecreción en el hipotálamo; debe aceptarse pues que la capacidad de regulación hipotalámica de la hipófisis anterior es una realidad desde una etapa relativamente temprana. En los cultivos de tejido de hipófisis fetal humana, han podido incubarse hormona del crecimiento (HC), hormona luteinizante (HL) y tirotrófina (HET) liberadas *in situ*.⁷ De la misma manera se han encontrado niveles crecientes de HC en hipófisis fetales, a partir de la séptima semana de gestación, liberadas como consecuencia del *stress* producido por la interrupción de

la gestación o por el trabajo de parto. Esta hormona no atraviesa la placenta y su función precisa es poco clara hasta ahora. El radioinmunoensayo de la HC obtenido en plasma del cordón umbilical muestra niveles casi del doble de lo que se halla en la sangre materna.

Tanto con técnicas de radioinmunoensayo como de bioensayo Fukuchi y col.⁸ mostraron niveles crecientes de HET en hipófisis fetales y otros investigadores^{9, 10} han comprobado que esta hormona es invariablemente más elevada en la sangre fetal que en la sangre materna, por lo que se supone que no es de origen placentario. Los estudios de la relación tiroides-hipófisis en varias especies, incluyendo el humano, indican que el desarrollo normal y la función del tiroides fetal dependen de la estimulación de la hormona hipofisiaria fetal. La administración de drogas de acción antitiroidea a la madre causa hipotrofia tiroidea en el feto lo que revela cierta independencia del tiroides del producto; por otra parte, como se sabe que la triyodotironina puede cruzar la placenta más fácilmente que la tiroxina, se necesita administrar ambas hormonas simultáneamente para suprimir la liberación de tirotrófina fetal. Sin embargo, el bocio fetal constituye una rareza.

Recientemente se ha comprobado que la hipófisis fetal sintetiza y secreta prolactina en cantidades que aumentan con la gestación; incluso, parece ser que la maduración del mecanismo regulatorio hipotalámico que conduce a la supresión de la secreción de prolactina no se manifiesta sino hasta el postparto, y el factor liberador de prolactina del propio hipotálamo no es indispensable para la secreción de esa hormona por el feto. La hipófisis fetal humana también sintetiza

oxitocina y vasopresina siendo la concentración de estas hormonas significativamente mayor en las arterias umbilicales que en la vena.^{11, 12}

La HACT es secretada por la hipófisis fetal.¹³ En ratas y conejos decapitados se observa hipoplasia de la corteza suprarrenal así como en fetos de corderos en los cuales se ha destruido la hipófisis. La inyección de HACT al feto impide tal atrofia.

La secreción de HACT está influida por los corticosteroides del plasma fetal pues la administración de estos últimos a la madre resulta en hipoplasia de la suprarrenal en roedores, borregos y monos; esto se explica por el paso transplacentario de corticoides maternos, los cuales suprimen la hipófisis fetal. En humanos, se sospecha que se pueda suprimir la secreción de HACT fetal por administración de corticosteroides a la madre ya que se ha visto una reducción en la excreción de estrógenos, después de una dosis de dexametasona; sin embargo, llama la atención que la insuficiencia suprarrenal aguda es rara en neonatos cuyas madres han recibido corticosteroides durante el embarazo. La zona cortical fetal es menos dependiente de la función pituitaria que la medular; en los anencéfalos la zona cortical es atrófica, pero la parte glomerular y fascicular sí parecen normales.

Tiroides y paratiroides. La función tiroidea de fetos no viables todavía ha sido estudiada por los grupos de Fischer⁹ y Greenberg.¹⁰ Los niveles de tiroxina sérica total, tiroxina libre y tiroglobulina se elevan rápidamente al avanzar el embarazo, y existe un elevado gradiente materno-fetal de tiroxina libre, a partir de la novena semana de gestación, el cual disminuye paulatinamente al final del embarazo. El

producto de término no muestra diferencia con la madre.¹⁰

También se ha cuantificado la calcitonina en el feto de término, siendo su concentración en la sangre del cordón definitivamente mayor que la de la sangre materna. Por otra parte, los niveles de paratohormona se encuentran significativamente más elevados en la sangre materna que en la sangre fetal. En relación a estos hallazgos, parece factible que la paratohormona materna se eleve durante el embarazo para movilizar el calcio hacia el feto, y que la calcitonina aumente en la sangre fetal para movilizar el calcio hacia el esqueleto fetal.

Páncreas. Se ha demostrado por medio de técnicas histoquímicas y de fluorescencia por anticuerpos la existencia de insulina en los islotes pancreáticos de fetos humanos desde la semana 15 de edad gestacional, elevándose su concentración gradualmente hasta alcanzar niveles incluso mayores que los del adulto. Los estudios de microscopía electrónica exhiben gránulos secretorios en los tres tipos celulares correspondientes a los del páncreas del individuo adulto.

También hay datos de que el páncreas fetal tiene la capacidad de secretar insulina ante los cambios de la glicemia, del mismo modo como reacciona el recién nacido. Los estudios de perfusión en placentas aisladas parecen indicar que la insulina puede ser transferida desde el feto hacia la madre, pero no en sentido opuesto;¹⁴ también se ha comprobado que durante la gestación temprana existe una barrera placentaria a la insulina y al glucagón.^{15, 16}

Hormonas gonadotróficas. De acuerdo con Jost,¹⁷ el desarrollo sexual ocurre en tres periodos principales:

- I. Diferenciación de las gónadas.
- II. Diferenciación de las estructuras sexuales.
- III. Crecimiento de las estructuras sexuales.

En el humano, el periodo I comienza en la quinta semana, el periodo II en la séptima y el III desde la décima semana hasta el término. En el feto humano parece que el desarrollo sexual es independiente de la influencia hipofisiaria. El feto anencéfalo de sexo masculino puede tener un tracto genital normal o a lo sumo cierta reducción en el tamaño del pene y los testículos; no obstante, se aprecia una reducción en el número y tamaño de las células de Leydig.¹⁸ No se ha esclarecido si la diferenciación sexual del feto humano masculino es resultado de una secreción testicular, independiente de la estimulación gonadotrófica coriónica, que alcanza sus niveles máximos en el momento crítico de la organogénesis.

Testículos. En cultivo de tejidos los testículos fetales son capaces de sintetizar testosterona a partir de acetato. El hecho de que no se forme testosterona en ningún otro tejido de los fetos perfundidos permite suponer que la testosterona sintetizada por el testículo fetal se secreta hacia la circulación umbilical. Además de la testosterona, el testículo fetal humano es capaz de sintetizar un gran número de esteroides. Archer¹⁹ ha comprobado que el feto puede producir a media gestación, sus propios estrógenos y andrógenos.

El estudio comparativo entre productos anencéfalos —donde es sabido que los niveles maternos de estriol son bajos— y productos normales cuyas madres también presentaron estriol bajo, permitió sugerir que la maduración de la próstata

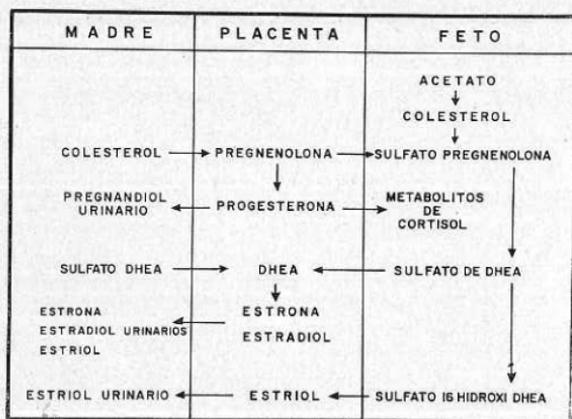
fetal puede llevarse a cabo normalmente aún en casos de estriol materno bajo, siempre y cuando el sistema endocrino fetal, especialmente hipófisis, suprarrenal y testículos, se hayan desarrollado normalmente.²⁰

Ovario. El aspecto morfológico del ovario fetal humano parece sugerir poca actividad endocrina. Sin embargo, se ha demostrado que son capaces de convertir cantidades minúsculas de acetato radiactivo en pregnenolona y progesterona, así como de metabolizar a la progesterona al incubarse *in vitro*.

Corteza suprarrenal. Se ha comprobado claramente que las suprarrenales representan el órgano esteroideogénico principal del feto humano, y que son capaces de sintetizar gran número de esteroides, tanto por síntesis *de novo* como a partir de acetato y por transformación de esteroides de origen placentario como la pregnenolona y la progesterona. El estudio de la capacidad metabólica suprarrenal del feto, tanto *in vitro* como por perfusión, ha revelado la importancia cuantitativa de la producción de corticosteroides por las suprarrenales fetales, no sólo para el feto sino también para la madre.²¹⁻²⁴ La interrelación de la función esteroideogénica suprarrenal fetal con el funcionamiento de otros tejidos fetales y de la placenta tiene que ser evaluada en el contexto de la unidad fetoplacentaria.

Existe una zona celular córticosuprarrenal que es exclusiva del feto y que desaparece después del nacimiento. Esta "zona fetal" produce, delta 5-3 beta-hidroxiesteroides, especialmente dehidroepiandrosterona y su sulfato, que son los principales precursores de estrógenos.

Medula suprarrenal y estructuras extramedulares. Las células de la medula su-



1 Unidad feto-placentaria.

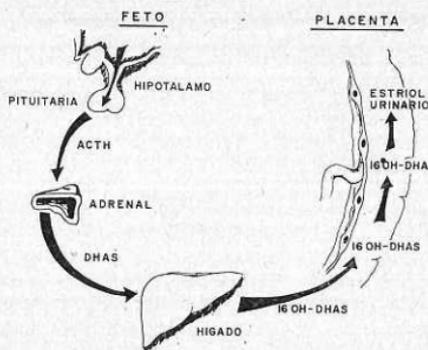
prarrenal fetal y de los cuerpos para-aórticos que forman el llamado órgano de Zuckerkandl, contienen norepinefrina pero poco o nada de epinefrina. El hallazgo de norepinefrina y epinefrina en la orina del recién nacido sugieren que el feto es capaz de secretar norepinefrina al menos durante la gestación tardía. La diferencia arteriovenosa de los niveles de estas sustancias en sangre de cordón suponen que la medula suprarrenal fetal y el sistema nervioso simpático secretan catecolaminas antes del nacimiento y pueden responder a estímulos hipóxicos.²⁵

Glándula pineal. La glándula pineal fetal de varias especies incluyendo al hombre, muestra actividad metabólica y las células parenquimatosas tienen gránulos de secreción; sin embargo, poco se sabe de sus funciones. La glándula contiene grandes concentraciones de ciertas monoaminas incluyendo la 5-hidroxi-triptamina y la melatonina. La única función que hasta ahora se ha demostrado es la regulación de absorción de macromoléculas en la parte baja del íleo, en fetos de ratas. Fetos humanos con grandes anomalías del

sistema nervioso central, que incluyen la ausencia de la glándula pineal, no muestran defectos metabólicos atribuibles a su deficiencia.

Trofoblasto. Esta estructura es la más activa de todos los órganos endocrinos fetales. Secreta en forma principal cuatro variedades de hormonas, todas en cantidad muy elevada. Dos son hormonas esteroides: los estrógenos y la progesterona, y las otras dos, hormonas proteicas, la gonadotrófica coriónica y la hormona somatomamotrófica coriónica. Todas tienen una función común, que es la de modificar el metabolismo de tal suerte que se asegure el desarrollo del producto de la concepción. Una gran parte de los cambios fisiológicos que ocurren en la madre durante el embarazo se deben a estas hormonas que serán examinadas más adelante.

Otros tejidos fetales. Se ha encontrado que ciertos tejidos fetales, como por ejemplo hígado, riñón, pulmón y otros, llevan a cabo un gran número de reacciones metabólicas esteroides. La extensión y variedad de estas funciones metabólicas puede



2 Factores que influyen en la biosíntesis de estriol.

apreciarse a través del análisis de los múltiples esteroides presentes en el meconio y en el líquido amniótico.

Trabajo de parto. Se ha comprobado que en ciertas especies, incluyendo al humano, el feto juega un papel importante en la determinación de la iniciación del trabajo de parto y consecuentemente en la duración del embarazo. Existe la observación esporádica de fetos anencéfalos humanos que se han retenido vivos en el útero por más de tres meses post-término. Experimentos con fetos de borrego han mostrado que cuando el hipotálamo, la hipófisis o la suprarrenal fetales son destruidos, el parto se retrasa varias semanas después del término, hasta el momento en que ocurre la muerte fetal.²⁶ Por otro lado, el parto prematuro puede provocarse por la infusión de HACT al feto, con lo cual las suprarrenales del borrego alcanzan el tamaño de las de término, con lo que puede ocurrir un parto espontáneo hasta ocho semanas antes; no obstante, el papel de estos mecanismos aún se encuentra en el terreno de la especulación.

Trastornos endocrinos fetales

Se han reconocido numerosos trastornos del sistema endocrino fetal humano, siendo el feto anencéfalo la fuente de información más rica sobre las funciones de la hipófisis, el hipotálamo y la esteroidogénesis suprarrenal. La excreción hormonal urinaria materna tiene características especiales en los anencéfalos ya que el pregnandiol es normal, mientras que la de estriol está reducida aproximadamente al 10 por ciento de su valor normal. En embarazos normales, la excreción urinaria de estriol continúa elevándose hasta el término, por lo que sus determinaciones seriadas son de gran valor para juzgar el estado fetal en complicaciones maternas.

La hiperplasia suprarrenal congénita se puede reconocer en el periodo prenatal al encontrar cifras anormales de hormonas adeno-corticales en el líquido amniótico. Los estudios de este líquido pueden ser fructíferos para el diagnóstico de otros trastornos endocrinos fetales, ya que son muchas las hormonas de origen fetal que pueden ser identificadas y cuantificadas.

Se cree que ciertos trastornos en las funciones endocrinas fetales pueden ser responsables de algunas características patológicas de la eritroblastosis y de la diabetes materna. En ambas entidades, el feto es más grande que lo normal y existe hiperplasia de los islotes pancreáticos y la corteza suprarrenal. Habrá que comprobar en qué medida puede ser responsable el sistema endocrino fetal en trastornos tales como el retardo del crecimiento fetal, la toxemia gravídica y el parto prematuro.

Funciones de síntesis de la placenta

Hasta hace pocos años se pensaba que la placenta era una de las cuatro glándulas

que producían esteroides y que todas compartían una misma vía común de síntesis hormonal; parecía seguro, según Ryan, que la placenta elaboraba y sintetizaba al menos tres hormonas esteroides, por lo cual debía considerársele como un verdadero órgano endocrino completo, complejo, no autónomo, transitorio y dotado de múltiples funciones: de biogénesis, de biosíntesis, de degradación, de metabolismo, de secreción y de transferencia, mediante las cuales le era factible propiciar el desarrollo adecuado del embrión, sostener el embarazo y decidir la terminación del mismo. Sin embargo, los estudios encabezados por Diczfalusy en 1962,³ demostrarían lo contrario, es decir, que la placenta no constituye un órgano endocrino completo, al menos en lo que respecta a la esteroidogénesis, basándose en hallazgos obtenidos en las diferentes etapas de la gestación, que afirman la existencia de una íntima relación recíproca entre la placenta y las distintas glándulas endocrinas materno-fetales, introduciendo así el concepto moderno de "unidad feto-placentaria" y desplazando el anterior de Levitz y Plotz

de "diversas actividades endocrinas de la placenta".

Hoy en día se acepta que el trofoblasto es el tejido más importante de la placenta en relación a las funciones de secreción y regulación de los dos grandes grupos de hormonas placentarias.

Gonadotropina coriónica humana (GCH). Esta glucoproteína se produce en grandes cantidades durante todo el embarazo; sin embargo, se desconoce a ciencia cierta su función. No obstante, se le atribuyen las siguientes: prolongar la vida del cuerpo lúteo durante los períodos iniciales de la gestación, probable participación en la síntesis de estrógenos, y posible relación con la permeabilidad de la membrana celular, facilitando el paso del estradiol hacia la madre.

Se identificó por primera vez hace casi 50 años por Ascheim y Zondek²⁹ en orina y sangre de mujeres embarazadas. Primero pensaron que era un producto hipofisiario materno, pero más tarde se comprobó que era elaborada por las células de las vellosidades coriónicas. Por muchos años se disputó si eran células del citotrofoblasto o sinciotrofoblasto, hasta que Diczfalusy y Troen³⁰ concluyeron que son las primeras la fuente principal o única. Sin embargo, no pueden dejar de tomarse en cuenta los hallazgos de Midgley y Pierce³¹ quienes demostraron por inmuno-fluorescencia la presencia de GC en tejido de sinciotrofoblasto, insistiendo en que, cuando menos, parte de ella se produce ahí.

Los métodos de laboratorio actuales permiten detectar GC una semana después de la fertilización;³² a partir de este momento se eleva la concentración paulatinamente primero, y bruscamente después, hasta llegar a niveles que oscilan entre

Cuadro 1 Proteínas específicas o glicoproteínas de origen placentario humano

Proteína placentaria	Peso molecular
Gonadotropina coriónica humana	30 000
Somatomamotropina coriónica humana	20 000
Tirotrófina coriónica humana	25 000
Fosfatasa alcalina termoestable	?
Glicoproteína β_1 específica del embarazo (Bohn. ²⁷)	120 000
β globulina fijadora de esteroides	100 000
Proteína placentaria específica (Bohn. ²⁸)	50 000

150 000 U.I./24 hrs. y 400 000 U.I./24 hrs. entre la semana 12 y 14 de gestación; posteriormente los niveles de GC disminuyen, manteniéndose en un nivel más o menos constante hasta el alumbramiento, momento en el cual desaparece por completo de la orina materna. Diczfalusy,³⁵ mostró que la curva de GC placentaria se asemeja mucho a la sérica y urinaria, con lo cual puede concluirse que las cuantificaciones de esta glucoproteína en líquidos biológicos probablemente refleja su liberación placentaria.^{34, 35}

La importancia clínica de esta hormona radica en su utilización como prueba de embarazo y para el control del embarazo normal y patológico en base a sus determinaciones seriadas.

Somatomatotrofina coriónica humana (SCH). En cierta época se la conoció como hormona lactogénica placentaria humana; este polipéptido se asemeja química e inmunológicamente a la hormona del crecimiento, y sus actividades son tanto prolactínica como de crecimiento. Se aisló de la sangre de mujeres embarazadas³⁶ y reveló tener efecto luteotrófico y lactogénico en varios animales. Los últimos estudios^{37, 38} parecen indicar que tiene una función metabólica muy importante en el embarazo tardío, definitivamente más destacada que la hormona de crecimiento hipofisaria.

Tirotofina coriónica humana (TCH). Parece ser que la placenta produce una sustancia específica de propiedad tiroestimulante. Esta sustancia se secreta hacia la circulación materna, aunque existe duda si se encuentra en la circulación umbilical.

Fosfatasa alcalina termoestable (FATE). Es una enzima de origen placentario que se ha estudiado ampliamente en el último decenio. Su medición se ha

planteado como una prueba de funcionamiento placentario, de utilidad más bien complementaria a otros exámenes.

Renina. Es muy probable que la renina también sea producida por la placenta. Al liberarse hacia la circulación, esta enzima obra sobre un sustrato de la fracción alfa 2 globulina para dar lugar al decapeptido angiotensina I, el cual es convertido rápidamente, por otra enzima, en el octapeptido angiotensina II. La angiotensina II es un regulador importante de la secreción de aldosterona por la suprarrenal materna. La concentración de renina plasmática es mayor en la mujer embarazada que en la no embarazada; sin embargo su concentración es mayor en el líquido amniótico. Mientras que el sustrato plasmático de renina está consistentemente elevado en el plasma materno, la concentración de renina no se encuentra siempre elevada en relación a su nivel fuera del embarazo. Los cambios arriba mencionados dan lugar a una elevación acentuada frecuente, mas no constante, de secreción de aldosterona en la mujer embarazada comparada con la no embarazada. La evaluación de la actividad de la renina como prueba funcional placentaria tiene muy poco o ningún valor.

Otras enzimas placentarias. Existen algunas enzimas más que produce la placenta humana y que son liberadas hacia el organismo materno como por ejemplo la diamino oxidasa (histaminasa) y la l-cistina aminopeptidasa (oxitocinasa).

Se han identificado dos enzimas proteolíticas, la gama glutamil transpeptidasa (GTP) y la lencil-amino-peptidasa (LAP).³⁹ Esta segunda va aumentando en actividad al avanzar el embarazo, en sentido opuesto a la curva de actividad de la GTP. Se piensa que estas enzimas parti-

cipan en los procesos de asimilación y desasimilación de productos del metabolismo fetal.

Se ha identificado otra enzima, la monoamino-oxidasa (MAO), en la placenta.⁴⁰ Su importancia metabólica estriba en ser catalizadora de las catecolaminas (epinefrina y nor-epinefrina) y de la serotonina (5 hidroxitriptamina), las tres potencialmente nocivas para la circulación placentaria y la contractilidad uterina.

Concepto de la unidad fetoplacentaria

Está bien comprobado que durante el embarazo, se excretan por la orina cantidades crecientes de pregnandiol, un metabolito de la progesterona y de manera más notable el estriol. Hasta hace poco tiempo se tenía el concepto de que estos esteroides, o sus precursores inmediatos, eran producidos por la placenta. Sin embargo, la situación es mucho más compleja. Su correcta comprensión y valoración dieron lugar al concepto de la unidad fetoplacentaria.

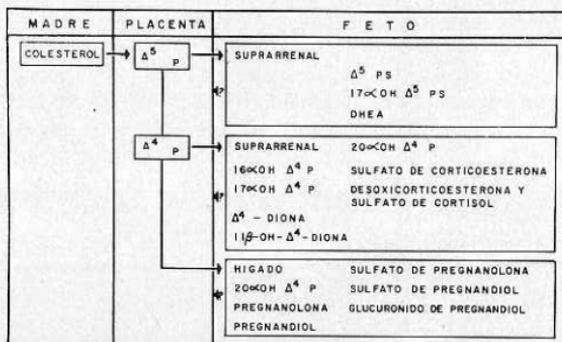
El término fue acuñado hace un decenio por Diczfalusy,⁴¹ al hacerse evidente que

tanto la placenta como el feto carecen de ciertas funciones enzimáticas esenciales para la esteroidogénesis. Sin embargo, se encontró que las enzimas ausentes en la placenta se hallaban en el feto, y viceversa. De este modo, por medio de la integración de las funciones fetales y placentarias, la unidad fetoplacentaria puede elaborar la mayoría, si es que no todos, los esteroides activos hormonales.

Todos los órganos productores de esteroides, como son la suprarrenal, el ovario y los testículos utilizan material de pequeño peso molecular, como por ejemplo el acetato, para constituir moléculas de colesterol, después de recorrer una vía metabólica compleja en la cual se forman sustancias como el esqualeno y lanosterol. Aunque los estudios *in vitro* sugieren que los sistemas enzimáticos necesarios para la formación *de novo* del colesterol existen en la placenta,⁴² los estudios por perfusión utilizando placentas del segundo trimestre y de término, indican que muy poco o ningún acetato radiactivo es convertido en esqualeno o lanosterol.^{43, 44}

De modo semejante, no se encontró conversión placentaria de acetato a colesterol en estudios de unidad fetoplacentaria

3 Vía biosintética de los esteroides neutros de la unidad fetoplacentaria a la mitad del embarazo.



perfundida⁴⁵ mientras que la perfusión de fetos, a media gestación, en condiciones experimentales semejantes, mostró una gran incorporación de acetato en colesterol en el hígado suprarrenal y testículo, secretándose el colesterol así formado hacia la circulación umbilical.^{45, 46} Desde el punto de vista práctico como se ve, la placenta es incapaz de producir su propio colesterol; por lo tanto, todas las posibilidades esteroideogénicas placentarias necesitan del colesterol circulante, principalmente de origen materno y moderadamente fetal, como también esteroides preformados que llegan a la placenta con las circulaciones materna y fetal.

Por otra parte, la placenta humana tiene una gran capacidad de conversión de colesterol a pregnenolona y luego a progesterona, mientras que el feto no lo tiene.⁴⁷ En vista de que el cuerpo lúteo parece ser la fuente principal de progesterona hasta las semanas 11 ó 12 de la gestación, momento en el cual la forma la placenta,⁴⁸ podrían concluirse que la mayor parte de progesterona formada en el segundo y tercer trimestre provienen de la placenta que utiliza colesterol materno para su formación.⁴⁹

Una fracción de la progesterona placentaria pasa al feto donde sufre varias hidroxilaciones en la suprarrenal, en posiciones 21, 11 beta, 17 alfa, y 18. Así pues, la suprarrenal fetal es capaz de sintetizar los corticosteroides biológicamente importantes incluyendo la desoxicorticosterona, corticosterona, cortisol y aldosterona.^{47, 50} La placenta no puede realizar estas reacciones.⁵¹

La pregnenolona placentaria también se secreta hacia el feto donde se convierte, en parte, en sulfato de pregnenolona junto con la pregnenolona sintetizada por la su-

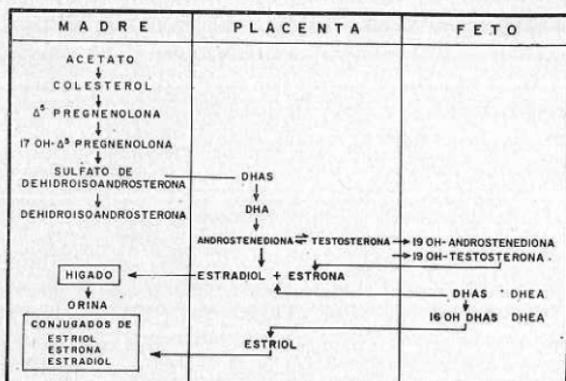
prarrenal fetal.¹⁹ Sin embargo, la mayor parte de sulfato de pregnenolona formada por el organismo fetal se origina directamente por un camino biosintético *de novo* del sulfato de esteroide.^{19, 52} La placenta es incapaz de sulfurilar la pregnenolona, pero sí puede hidroxilar el sulfato de pregnenolona en pregnenolona, reacción ésta que no puede efectuarse en el organismo fetal.⁴⁷

El sulfato de pregnenolona es convertido por la suprarrenal fetal en sulfato de dehidroepiandrosterona,⁵³ el precursor más importante de la estrona y 17 beta estradiol placentarios. Esto ocurre después de una 17 alfa hidroxilación y eliminación de la cadena lateral.

A la placenta llegan grandes cantidades de sulfato de dehidroepiandrosterona por la circulación umbilical⁵⁴ y ahí es convertida en estrona y 17 beta estradiol por medio de una serie de reacciones de hidrólisis del sulfato, conversión de la dehidroepiandrosterona en androestenediona y complejos procesos de aromatización.^{47, 55} La síntesis de estriol requiere pues dos pasos: la formación de un anillo aromático A e hidroxilación en la posición 16 alfa. La placenta es uno de los tejidos más activos en efectuar aromatizaciones, sin embargo es incapaz de efectuar la 16 alfa hidroxilación, paso metabólico que sólo pueden hacer los organismos fetal y materno.

El sulfato de dehidroepiandrosterona se forma en la suprarrenal fetal, luego el hígado del propio feto lo convierte en sulfato de 16 alfa hidroxidehidroepiandrosterona, el cual es transformado en estriol por la placenta.⁵⁶ Desde el punto de vista cuantitativo, esta reacción parece ser la más importante. La formación de 16 alfa hidroxidehidroepiandrosterona por el or-

4 Esquema simplificado de la biogénesis de estrógenos en el embarazo (unidad madre-placenta-feto).



ganismo materno parece ser de poca importancia. Otra vía metabólica que podría tener cierta importancia cuantitativa involucra la 16 alfa hidroxilación de la pregnenolona, mas no de la dehidroepiandrosterona, por la suprarrenal fetal.⁵⁷

Todos estos datos confirman que la formación del estriol es un proceso complejo, que requiere de las funciones suprarrenales fetal y materna (formación de sulfato de dehidroepiandrosterona e hidroxilación del mismo así como del sulfato de estrona) y participación placentaria (aromatización). De este modo, la utilidad de las cuantificaciones de estriol para juzgar la viabilidad fetal, dependerá de la contribución relativa fetal y materna a las dos reacciones esenciales: secreción de sulfato de dehidroepiandrosterona y 16 alfa hidroxilación. Estas contribuciones relativas pueden mostrar variaciones individuales considerables.

El papel placentario en la síntesis esteroidea de la unidad fetoplacentaria puede resumirse en tres puntos principales: hay poca o ninguna síntesis de colesterol en la placenta, su principal contribución a la síntesis de esteroides son las grandes con-

versiones de colesterol circulante en pregnenolona y progesterona, así como la habilidad considerable para aromatizar andrógenos adecuados, como el sulfato de dehidroepiandrosterona y sulfato de 16 alfa hidroxidehidroepiandrosterona.

Puede concluirse que el feto humano posee el sistema enzimático necesario para sintetizar colesterol, sulfurar esteroides y varias enzimas hidroxilantes, que habitualmente no están presentes en la placenta.⁵⁸⁻⁶⁰ Por su parte, la placenta posee varias sulfatasas y algunas 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasas, que en términos generales faltan en los tejidos fetales. En vista de que ciertas enzimas funcionan en ambos compartimientos, se aprecia fácilmente cómo la integración de sus funciones permite que la unidad fetoplacentaria elabore la mayoría de las hormonas esteroides.

PAPEL DE LOS ESTRÓGENOS EN EL EMBARAZO

El papel que ejercen los estrógenos sobre el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, dentro y fuera del tracto

genital, ha sido motivo de un gran número de publicaciones. Sin embargo, todavía se está lejos de entender el significado fisiológico integral de los elevados niveles de estrógenos producidos por la placenta.

Desde hace 30 años se señaló la influencia de los estrógenos sobre el crecimiento uterino acelerado durante el embarazo.⁶¹ Csapo⁶² comprobó que la síntesis de actinmiosina uterina depende de los estrógenos. Szego y col.⁶³⁻⁶⁵ mostraron que estas hormonas son capaces de liberar histamina y posiblemente serotonina en el útero, las cuales promueven el crecimiento de este órgano. Puck y Hubner⁶⁶ afirmaron que los estrógenos elevan la sensibilidad miométrica a la oxitocina como paso preparatorio en el trabajo de parto.

También se ha sugerido que los estrógenos intervienen en la secreción continuada de progesterona, ya sea por efecto directo sobre el ovario⁶⁷⁻⁶⁸ o la hipófisis,⁶⁹ influyendo de este modo el desarrollo mamario por medio de la secreción de prolactín.⁷⁰

En vista de que los estrógenos placentarios pueden pasar directamente al organismo fetal humano, cabe preguntarse si desempeñan alguna función regulatoria de su desarrollo.⁷¹ En la hembra recién nacida los órganos accesorios muestran signos característicos de estimulación estrogénica, pudiéndose observar secreción láctea en la recién nacida.

PAPEL DE LA PROGESTERONA EN EL EMBARAZO

Es universalmente aceptado que, además de influir en la nutrición y transporte del óvulo fecundado, en la diferenciación completa del tracto reproductor y la

glándula mamaria, la progesterona es indispensable para el mantenimiento de la vida del producto y la placenta en el útero. Ejerce un papel importante en la actividad de la hipófisis anterior; es precursora fundamental de los corticoides, andrógenos e indirectamente de los estrógenos.

La progesterona placentaria influye profundamente sobre las funciones miométricas: bloquea la propagación de las actividades eléctrica y mecánica,⁷² disminuye la sensibilidad a la oxitocina y aumenta la extensibilidad de la fibra muscular.⁷³

No obstante, a pesar de todos los datos experimentales mencionados, el papel definido de las dos hormonas durante el embarazo, se encuentra aún en el campo de la discusión.

Evaluación del estado fetal

El aspecto práctico del estudio de la función fetoplacentaria estriba en que puede ofrecer lineamientos para la selección de los parámetros óptimos para la vigilancia por monitores del bienestar fetal.

Parámetros no esteroideos. Se han utilizado tres grupos de pruebas para medir los esteroideos, enzimas y hormonas pla-

Cuadro 2 Parámetros no esteroideos que pueden utilizarse para valorar el bienestar fetal

Frotis vaginal Moco cervical Cobre sérico	}— Esteroides placentarios
Diamino oxidasa (DAO) oxitocinasa Fosfatasa alcalina termoestable	
Gonadotropina coriónica humana (GCH) Somatomamotropina coriónica (SCH)	}— Hormonas placentarias

centarias. Entre las que reflejan la función de los esteroides se encuentran el frotis vaginal, el moco cervical y el cobre sérico. Esto sólo demuestra cambios gruesos en la secreción de estrógenos relacionados con la de progesterona, siendo por lo tanto poco sensibles y un índice no muy confiable.⁷⁴⁻⁷⁶ El parámetro de medición de la diamino oxidasa, oxitocinasa y fosfatasa alcalina termoestable representa a las enzimas placentarias específicas, secretadas hacia la circulación materna. La titulación de diamino oxidasa (histaminasa) muestra un incremento progresivo de su actividad a partir de la sexta semana de gestación y parece tener cierto valor pronóstico durante los dos primeros trimestres del embarazo. La cuantificación de 1 cistidino-aminopeptidasa (oxitocinasa) parece correlacionarse con los niveles urinarios estrogénicos. La titulación serida de esta enzima puede reflejar la función placentaria.⁷⁷⁻⁷⁹ La utilidad clínica para predecir el sufrimiento fetal por medio de la medición de fosfatasa alcalina termoestable es dudosa.^{77, 80-82}

El tercer parámetro de evaluación comprende a las dos hormonas placentarias clásicas: la gonadotrofina coriónica y la

Cuadro 3 Esteroides plasmáticos y/o urinarios que pueden utilizarse para valorar el bienestar fetal

Grupo de progesterona

- Progesterona, pregnandiol
- 17 α -HO-progesterona, pregnantriol *
- 15 α -OH-progesterona *

Grupo de estrógenos

- 17 β -estriol
- 11-dehidro-17 α -estradiol *
- Estriol
- Estetrol *

* Se cree que son de origen predominantemente fetal.

somatomamotrofina coriónica. La cuantificación de la primera de ellas es de valor innegable, especialmente en la gestación temprana.⁸³⁻⁸⁴ La utilidad de medir la segunda se encuentra aún en el terreno de la presunción.

Todas las evaluaciones anteriores reflejan aspectos diversos de la función placentaria. Se trata pues de ver en qué medida son útiles para monitorear el bienestar fetal en el último trimestre del embarazo. Obviamente, su utilidad dependerá de la demostración de una correlación constante entre el sufrimiento fetal y la reducción importante de alguna de estas sustancias.

Relación lecitina/esfingomielina (L/E). Se ha comprobado que después de la semana 35, aproximadamente, se presenta una elevación brusca de la proporción L/E en el líquido amniótico. Esta proporción indica el grado de madurez del revestimiento alveolar pulmonar.⁸⁵⁻⁸⁶ Por otra parte, una proporción L/E baja (por debajo de dos) sugiere inmadurez pulmonar con mayores posibilidades de insuficiencia respiratoria o síndrome de membrana hialina.⁸⁷⁻⁸⁹ La administración de glucocorticoides a la madre aumenta la proporción L/E del líquido amniótico,⁹⁰ sin embargo, queda por demostrar si este hallazgo tiene aplicación terapéutica. En cualquier caso, la medición de la proporción L/E, junto con otras técnicas que pretenden evaluar la actividad surfactante, se está volviendo cada vez más importante para la predicción prenatal de la madurez pulmonar.⁹¹⁻⁹²

Parámetros esteroides. El estudio de alguna sustancia producida exclusiva o predominantemente por el feto, podría ser de gran utilidad en la evaluación del estado fetal. El cuadro 3 enumera ciertos

esteroides plasmáticos o urinarios, cuya medición se ha utilizado para la evaluación de la viabilidad fetal. Los esteroides marcados con un asterisco se cree que representan productos formados predominantemente por el feto o productos formados de precursores de origen principalmente fetal.

Como la progesterona o el pregnandioli séricos y urinarios son poco influidos por las funciones fetales,⁴⁷ no es nada raro que su medición sea poco útil en el control de la viabilidad fetal.⁸³ Lo contrario ocurre respecto a la 17 alfa hidroxiprogesterona,²⁴ pregnandioli⁹³ y 15 alfa hidroxiprogesterona,⁹⁴ ya que una fracción considerable de estos esteroides, o sus precursores principales parecen ser de origen fetal. Todo parece señalar que este grupo de esteroides merece mayores estudios.

En lo que a estrógenos se refiere, la titulación plasmática de 17 beta-estradioli⁹⁵⁻⁹⁶ o estrioli⁹⁷⁻⁹⁸ se ha recomendado para la evaluación de la condición fetal. Tal vez en el futuro será necesario combinar estas mediciones con las de progesterona plasmática, particularmente en los casos de isoimmunización de factor Rh.⁹⁹ De los esteroides anotados, el 11 dehidroestradioli-17 alfa, y especialmente el estetrol o 15 alfa hidroxiestrioli¹⁰⁰⁻¹⁰² parecen llenar los requisitos de ser esteroides de origen predominantemente fetal. La cuantificación de estetrol tiene un valor muy definido, especialmente en los casos de eclampsia superpuesta.¹⁰³

Desafortunadamente, los esteroides mencionados están presentes en orina y plasma durante el embarazo en cantidades muy inferiores al del estrioli, motivo por el cual se requieren para su determinación metodologías complejas. Por otra parte, la determinación del estrioli urinario

parece ofrecer ventajas considerables en cuanto a simplicidad y practicabilidad.

Sería ingenuo y demasiado optimista, según lo asienta Diczfalusy,¹ creer que las cuatificaciones de estrioli son infalibles; sin embargo sería todavía peor concluir que tales mediciones carecen de valor clínico simplemente porque en ocasiones pueden ser engañosas. Resulta obvio que mediciones aisladas son de valor limitado y que las pacientes de alto riesgo requieren un estudio seriado cotidiano. Tampoco pasa inadvertido que hay situaciones particulares y excepciones, como por ejemplo los valores bajos de estrioli en embarazos normales asociados a deficiencia placentaria de sulfatasa,¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ niveles aparentemente normales de esta sustancia en el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta,¹⁰⁶ valores altos en casos de isoimmunización por Rh, resultados contradictorios en embarazos de diabéticas¹⁰⁷ y por la administración de diversos medicamentos, y otros. Sin embargo, y a pesar de estas limitaciones, hay que concluir que en muchos casos de embarazos complicados, la medición de estrioli tiene un valor definitivo en la evaluación de la condición fetal, siendo este tipo de cuantificación el método de elección, al menos en el momento actual.

REFERENCIAS

1. Diczfalusy, E.: *Endocrine functions of the human foetus and placenta*. Am. J. Obst. Gynecol. 119:419, 1974.
2. Jost, A.: *Problems of fetal endocrinology: The gonadal and hypophysial hormones*. Recent Progr. Horm. Res. 8:379, 1953.
3. Diczfalusy, E.: *Endocrinology of the foetus*. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 41:(Supl. 1) 45, 1962.
4. Ryan, K. J.: *Biological aromatization of steroids*. J. Biol. Chem. 234:268, 1959.
5. Oakey, R. E. y Heys, R. F.: *Regulation of the production of estrogen precursors in the foetus*. Acta Endocrinol. 65:502, 1970.

6. Turner, R. C.; Schneeloch, B. y Paterson, P.: *Changes in plasma growth hormone and insulin of the human foetus*. Acta Endocrinol. 66:577, 1971.
7. Gailaini, S. D.; Nussbaum, A.; McDougall, W. J. y McLimans, W. F.: *Studies on hormone production by human fetal pituitary cell cultures*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 134:27, 1970.
8. Fukuchi, M.; Inoue, T.; Abe, H. y Kumahara, Y.: *Thyrotropin in human fetal pituitaries*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 31:565, 1970.
9. Fisher, D. A.; Hobel, C. J.; Garza, R. y Pierce, C. A.: *Thyroid function in the term foetus*. Pediatrics 46:208, 1970.
10. Greenberg, A. H.; Czernichow, P.; Reba, C.; Tyson, J. y Blizzard, R. M.: *Observations on the maturation of thyroid function in early foetal life*. J. Clin. Invest. 49:1790, 1970.
11. Chard, T.: *The hypothalamus as the posterior pituitary in the initiation of labor*. Trabajo presentado en el VII Congreso Mundial de Obstetricia y Ginecología. Moscú, agosto 12-18, 1973.
12. Kumaresan, P.; Anandarangam, P. B. y Vasicka, A.: Excerpta Medica Foundation International Congress Series No. 279, p. 35, 1973.
13. Jost, A.: *Problems of foetal endocrinology: The adrenal gland*. Recent Prog. Horm. Res. 22:541, 1966.
14. Keller, J. M. y Krohmer, J. S.: *Insulin transfer in the isolated human placenta*. Obstet. Gynecol. 32:77, 1968.
15. Adam, P. A. J.; Teramo, K.; Raiha, N.; Gitlin, D. y Schwartz, R.: *Human fetal insulin metabolism early in gestation. Response to acute elevation of the fetal glucose concentration and placental transfer of human insulin-1-131*. Diabetes 18:409, 1969.
16. Adam, P. A. J.; King, K. C.; Schwartz, R. y Teramo, K.: *Human placental barrier to glucagon early in gestation*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34:772, 1972.
17. Jost, A.: En: *The pituitary gland*. Londres, Butterworths, 1966, vol. 2, p. 9.
18. Zondek, L. H. y Zondek, T.: *Observations on the testis in anencephaly with special reference to the leydig cells*. Biol. Neonat. 8:329, 1965.
19. Archer, D. F.; Mathur, R. S.; Wqvist, N. y Diczfalusy, E.: *Quantitative assessment of the de novo sterol and steroid synthesis in the human foeto-placental unit*. Acta Endocrinol. 66:666, 1971.
20. Zondek, L. H. y Zondek, T.: *Maturation of the foetal and neonatal prostate in cases with low maternal estriol levels*. Acta Endocrinol. 69:589, 1972.
21. Brown, R. D.; Strott, C. A. y Liddle, G. W.: *Plasma deoxycorticosterone in normal and abnormal human pregnancy*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35:736, 1972.
22. Klein, G. P.; Kertesz, J. P. y Chan, S. K.: *Urinary excretion of corticosteroid C-21 sulfates during human pregnancy*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 32:333, 1971.
23. Murphy, B. E. P. y Diez, d'Aux, R. C.: *Steroid levels in the human foetus: cortisol and cortisone*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35:678, 1972.
24. Tulchinsky, D. y Simmer, H. H.: *Sources of plasma 17 hydroxyprogesterone in human pregnancy*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35:799, 1972.
25. Sakamoto, S.; Nakai, T.; Kigawa, T. y Yamada, R.: En: *The Secretion of Catecholamines in Newborn Babies*. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, International Congress Series No. 279, 1973, p. 78.
26. Liggins, G. C.; Kennedy, P. C. y Holm, L. W.: *Failure of initiation of parturition after electrocoagulation of the pituitary of the foetal lamb*. Am. J. Obst. Gynecol. 98:1080, 1967.
27. Bohn, H.: *Nachweis und Charakterisierung von Schwangerschaftsprotein in der menschlichen Placenta, sowie ihre quantitative immunologische Bestimmung im Serum Schwangerer*. Arch. Gynäk. 210:440, 1971.
28. Bohn, H.: *Nachweis und Charakterisierung von löslichen Antigenen in der menschlichen Placenta*. Arch. Gynäk. 212:165, 1972.
29. Aschheim, S. y Zondek, B.: *Ei und Hormon. Hypophysenvorder-lappenhorm und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren*. Klin. Wochenschr. 6:1321, 1927.
30. Diczfalusy, E. y Troen, P.: *Endocrine functions of the human placenta*. Vitam. Horm. 19:229, 1961.
31. Midgley, A. R.; Pierce, G. B., Jr.: *Immunohistochemical localization of human chorionic gonadotropin*. J. Exp. Med. 11:289, 1962.
32. Hammond, C. B.; Marshall, J. R.; Ross, G. I. y Odell, W. D. U.: *Plasma human chorionic gonadotropin (HCG) and urinary total gonadotropin levels in very early pregnancy*. Obstet. Gynecol. 29:430, 1967.
33. Diczfalusy, E.: *Chorionic gonadotropin and oestrogens in the human placenta*. Acta Endocrinol. (Kbh) 12:(Supl. 12) 1, 1953.
34. Albert, A. y Berkson, J.: *A clinical bio-assay for chorionic gonadotropin*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 11:805, 1951.
35. Venning, E. M.: *Clinical value of hormone estimations*. Brit. Med. Bull. 11:140, 1955.
36. Josimovich, J. B. y Atwood, B. L.: *Human placenta lactogen (HPL), a trophoblastic hormone synergizing with a chorionic gonadotropin and potentiating the anabolic effects of pituitary growth hormone*. Amer. J. Obst. Gynec. 88:867, 1964.
37. Kaplan, S. L. y Grumbach, M. M.: *Serum chorionic "growth hormone prolactin" and serum pituitary growth hormone in mother and fetus at term*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 25:1370.

38. Grumbach, M. M.; Kaplan, S. L.; Sciarra, J. J. y Burr, I. M.: *Chorionic growth hormone-prolactin (CGP): secretion, disposition, biologic activity in man, and postulated function as the "growth-hormone" of the second half of pregnancy*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 148:501, 1968.
39. Jonek, J.; Zielinski, Z.; Klimkiewicz, Z. y Dziuchowicz, L.: *Lokalizacja niektórych enzymów proteolitycznych w roznicych okresach rozwoju lozyska ludzkiego*. Ginekol. Pol. 38: 379, 1967.
40. Luschinsky, H. y Singher, H.: *Identification of mono-amino-oxidase in human placenta*. Arch. Biochem. Biophys. 19:95, 1948.
41. Diczfalusy, E.: *Endocrine functions of the human foetoplacental unit*. Fed. Proc. 23:791, 1964.
42. Villee, C. A.: *Placental and fetal tissues: a biphasic system for the synthesis of steroids*. Am. J. Obstet. Gynecol. 104:406, 1969.
43. van Leusden, H. A.; Thomas, G.; Telegdy, G. y Diczfalusy, E.: *Squalene and lanosterol synthesis in the foeto-placental unit at mid-gestation*. Acta Endocrinol. 66:711, 1971.
44. van Leusden, H. A.; Thomas, G.; Telegdy, G. y Diczfalusy, E.: *Squalene and lanosterol synthesis in the foeto-placental unit at term*. J. Steroid Biochem. 4:349, 1973.
45. Telegdy, G.; Weeks, J. W.; Lerner, U.; Stakemann, G. y Diczfalusy, E.: *Acetate and cholesterol metabolism in the human foetoplacental unit at midgestation. I. Synthesis of Cholesterol*. Acta Endocrinol. 63:91, 1970.
46. Mathur, R. S.; Archer, D. F.; Wiquist, N. y Diczfalusy, E.: *Quantitative assessment of the "de novo" sterol and steroid synthesis in the human foeto-placental unit*. Acta Endocrinol. 65:663, 1970.
47. Diczfalusy, E.: En: *Steroid Metabolism in the Foeto-Placental Unit*. Amsterdam. Excerpta Medica Foundation, International Congress Series No. 183, 1969, pp. 65-109.
48. Holmdahl, T. H.; Johansson, E. D. B. y Wide, L.: *The site of progesterone production in early pregnancy*. Acta Endocrinol. 67: 353, 1971.
49. Hellig, H.; Gattereau, D.; Lefebvre, Y. y Bolté, E.: *Steroid production from plasma cholesterol. I. Conversion of plasma cholesterol to placenta progesterone in humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 30:624, 1970.
50. Pasqualini, J. R.: En: *Formation and Transformation of Adrenocortical Hormones in the Foetal and Placental Compartments*. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, International Congress Series No. 219, 1971, pp. 487-495.
51. YoungLai, E. V. y Solomon, S.: En: *Foetus and Placenta*. Klopfer, A. y Diczfalusy, E. (Eds.). Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1969, pp. 249-298.
52. Jaffe, R. B.; Pérez-Palacios, G.; Lamont, K. G. y Givner, M. L.: *"De Novo" steroid sulfate biosynthesis*. J. Clin. Endocrinol. 28: 671, 1968.
53. Jaffe, R. B.; Pérez-Palacios, G. y Diczfalusy, E.: *Conversion of pregnenolone and pregnenolone sulfate to other steroid sulfates by the human foetus perfused at midterm*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35:646, 1972.
54. Townsley, J. D.; Scheel, D. A. y Rubin, E. J.: *Inhibition of steroid 3-sulfatase by endogenous steroids. A possible mechanism controlling placental estrogen synthesis from conjugated precursors*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 31:670, 1970.
55. Diczfalusy, E. y Mancuso, D.: En: *Foetus and Placenta*. Klopfer, A. y Diczfalusy, E. (Eds.). Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1969, pp. 191-248.
56. Diczfalusy, E.: En: *Symp. Dtsch. Ges. Endokrin.* Berlin, 1970, vol. 16, Springer-Verlag, pp. 32-46.
57. Shahwah, M. M.; Oakey, R. E. y Stitch, S. R.: *A new pathway of oestriol biosynthesis in pregnancy*. Acta Endocrinol. 60:491, 1969.
58. Palmer, R.; Blair, J. A.; Erikson, G. y Diczfalusy, E.: *Studies on the metabolism of C₂₇ steroids in the human foeto-placental unit. 3. Metabolism of progesterone and 20 and 20-OH-progesterone by midterm placentas perfused in situ*. Acta Endocrinol. 53:407, 1966.
59. Smith, S. W. y Axelrod, L. R.: *Studies on the metabolism of steroid hormones and their precursors by the human placenta at various stages of gestation. I. In vitro metabolism of 1, 3, 5 (10) estratriene-3, 17 diol*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29:85, 1969.
60. Smith, S. W. y Axelrod, L. R.: *Studies on the metabolism of steroid hormones and their precursors by the human placenta at various stages of gestation. II. In vitro metabolism of 3 hydroiandro-5-en 17 one*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29:1182, 1969.
61. Corner, G. W.: En: *The Hormones in Human Reproduction*. Princeton, Nueva Jersey, Princeton University Press, 1947, p. 204.
62. Csapo, A. I.: *Actomyosin formation by oestrogen action*. Am. J. Physiol. 162:406, 1950.
63. Spaziani, E. y Szego, C. M.: *The influence of estradiol and cortisol on uterine histamine of the ovariectomized rat*. Endocrinol. 63: 669, 1958.
64. Spaziani, E. y Szego, C. M.: *Further evidence for mediation by histamine of estrogenic stimulation of the rat uterus*. Endocrinol. 64:713, 1959.
65. Szego, C. M. y Slaon, S. H.: *The influence of histamine and serotonin in promoting early uterine growth in the rat*. Gen. Comp. Endocrinol. 1:295, 1961.
66. Puck, A. y Hübner, K. A.: *Die Wirkungen des Oestriols auf Uterus und Vagina des Kaninchens und Meerschweinchens und auf die Symphyse des Meerschweinchens*. Acta Endocrinol. (Kbh) 22:291, 1956.

67. Robson, J. M.: *Maintenance of pregnancy in the hypophysectomized rabbit by the administration of oestrin*. J. Physiol. 95:83. 1939.
68. Hammond, J., Jr.: *The rabbit corpus luteum: Oestrogen prolongation and the accompanying changes in the genitalia*. Acta Endocrinol. (Kbh) 21:1956.
69. Klein, M. y Mayer, G.: *Sur les oestrogenes et sur la prolactine comme facteurs de maintien des corps jaunes ovariens*. J. Physiol. Path. Gén. 42:620, 1950.
70. Lyons, W. R.: *Lobule-alveolar mammary growth in the rat*. Colloq. int. Cent. nat. Rech. sci., Mécanisme physiologique de la sécrétion lactée. Estrasbourg, p. 29, 1950.
71. Manner, T. D.; Saffan, B. D.; Wiggins, R. A. y Thompson, J. R. K.: *Interrelationship of estrogen concentrations in the maternal circulation, fetal circulation and maternal urine in late pregnancy*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 23:445, 1963.
72. Csapo, A. y Takeda, H.: *Effect of progesterone on the electric activity and intra-uterine pressure of pregnant and parturient rabbits*. Am. J. Obs. Gyn. 91:221, 1975.
73. Schofield, B. M.: *The increased extensibility of pregnant myometrium*. J. Physiol. 182: 690, 1966.
74. Klopper, A.: *The assessment of placental function in clinical practice*. En: *Fetus and Placenta*. Klopper, A. y Diczfalussy, E. (Eds.). Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1971, pp. 471-555.
75. McLennan, M. T. y McLennan, C. E.: *Use of vaginal wall cytologic smears to predict abortion in high-risk pregnancies*. Am. J. Obstet. Gynecol. 114:857, 1972.
76. Watney, P. J. M.; Hallum, J.; Ladell, D. y Scott, P.: *The relative usefulness of methods of assessing placental function*. J. Obstet. Gynecol. Br. Cwlth. 77:301, 1970.
77. Soria Díaz-Infante, J. S.; Fonseca Yerena, E.; Murrieta Necoechea, S. y Karchmer, S.: *Fosfatasa alcalina termoestable, oxitocinasa, estriol urinario y función placentaria*. Ginecol. Obstet. Mex. 30:567, 1971.
78. Hensleigh, P. A. y Krantz, K. E.: *Oxytocinase and placental function*. Am. J. Obstet. Gynecol. 107:1233, 1970.
79. Klimek, R.: *Enzyme Monitoring of Fetal Development*. Amsterdam, 1973, Excerpta Medica Foundation, International Congress Series No. 279, p. 67.
80. Curzen, P. y Varma, R.: *A comparison of serum heat stable alkaline phosphatase and urinary oestrogen excretion in the mother as placental function tests*. J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw. 78:686, 1971.
81. Elder, M. G.: *Serum heat stable alkaline phosphatase levels and their relationship to urinary oestrogen output and fetal and placental weights*. J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw. 78:123, 1971.
82. Watney, P. J. M.; Hallum, J.; Ladell, D. y Scott, P.: *The relative usefulness of methods of assessing placental function*. J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw. 77:301, 1970.
83. Klopper, A. y Diczfalussy, E.: *Foetus and Placenta*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1969.
84. Loraine, J. A. y Bell, E. T.: *Hormone assays and their clinical applications*. Edimburgo. E. & S. Livingstone, Ltd., 1966.
85. Gabet, H. A.; Bryson, M. J. y Stenchever, M. A.: *The effect of cesarean section on respiratory distress in the presence of a mature lecithin sphingomyelin ratio*. Am. J. Obstet. Gynecol. 116:366, 1973.
86. Gluck, L.; Kulovich, M. V.; Borer, R. C., Jr.; Brenner, P. H.; Anderson, G. G. y Spellacy, W. N.: *Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis*. Am. J. Obstet. Gynecol. 109:440, 1971.
87. Bryson, M. J.; Gabert, H. A. y Stenchever, M. A.: *Amniotic fluid lecithin sphingomyelin ratio as an assessment of fetal pulmonary maturity*. Am. J. Obstet. Gynecol. 114:208, 1972.
88. Donald, I. R.; Freeman, R. K.; Goebelsmann, U.; Chan, W. H. y Nakamura, R. M.: *Clinical experience with the amniotic fluid lecithin sphingomyelin ratio. I. Antenatal prediction of pulmonary maturity*. Am. J. Obstet. Gynecol. 115:547, 1973.
89. Gluck, L. y Kulovich, M. V.: *Lecithin sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies*. Am. J. Obstet. Gynecol. 115:539, 1973.
90. Spellacy, W. N.; Buhí, W. C.; Riggall, F. C. y Holsinger, K. L.: *Human amniotic fluid lecithin sphingomyelin ratio changes with estrogen or glucocorticoid treatment*. Am. J. Obstet. Gynecol. 115:216, 1973.
91. Centene, J.; Varangot, J.; Henrion, R.; Cédard, L.; Tchobrowsky, C. y Amiel, C.: *En: Assessment of Fetal Lung Maturity by Determination of Pulmonary Surfactant in Amniotic Fluid*. Amsterdam, 1973, Excerpta Medica Foundation, International Congress Series No. 279, p. 68.
92. Shelley, S. A.; Takagi, L. R. y Balis, J. U.: *Assessment of surfactant activity in amniotic fluid for evaluation of fetal lung maturity*. Am. J. Obstet. Gynecol. 116:369, 1973.
93. Acevedo, H. F.; Strickler, H. S.; Gilmore, J.; Vela, B. A.; Campbell, E. A. y Arras, B. J.: *Urinary steroid profile as an index of fetal well-being*. Am. J. Obstet. Gynecol. 102:867, 1968.
94. Giannopoulos, G.; Bhavnani, B. R.; Young-Lai, E. V. y Solomon, S.: *En: Ring D-OH-steroids in Human Pregnancy: Isolation, Origin and Metabolism*. Amsterdam, 1969, Excerpta Medica Foundation, International Congress Series No. 183, pp. 142-151.
95. Townsley, J. D.; Gartman, L. J. y Crystle, C. D.: *Maternal serum 17 estradiol levels in*

- normal and complicated pregnancies: A comparison with other estrogen indices of fetal health.* Am. J. Obstet. Gynecol. 115:830, 1973.
96. Tulchinsky, D. y Korenman, S. G.: *The plasma estradiol as an index of fetoplacental function.* J. Clin. Invest. 50:1490, 1971.
 97. Dubin, N. H.; Crystile, C. D.; Grannis, G. F. y Townsley, J. D.: *Comparison of maternal serum estriol and urinary estrogen determination as indices of fetal health.* Am. J. Obstet. Gynecol. 115:835, 1973.
 98. Nachtigall, L.; Bassett, M.; Hogsander, U.; Slagle, S. y Levitz, M.: *A rapid method for the assay of plasma estriol in pregnancy.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 26:941, 1966.
 99. Tulchinsky, D.; Hobel, C. J.; Yeager, E. y Marshall, J. R.: *Plasma estradiol, and progesterone in human pregnancy. II. Clinical application in Rb-isoimmunization disease.* Am. J. Obstet. Gynecol. 113:766, 1972.
 100. Gurrpide, E.; Schwes, J.; Welch, M. T.; Vande Wiele, R. y Lieberman, S.: *Fetal and maternal metabolism of estradiol during pregnancy.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 26:1355, 1966.
 101. Kaplan, H. G. y Hrachchyshyn, M. M.: *Estrtetrol in molar pregnancy quantitated by a rapid gas chromatographic method in conjugation with estrone, estradiol 17, estriol and pregnandiol.* Am. J. Obstet. Gynecol. 115:803, 1973.
 102. Zucconi, G.; Lisboa, B. P.; Simonitsch, E.; Roth, L.; Hagen, A. A. y Diczsfalusy, E.: *Isolation of 15 OH-oestriol from pregnancy urine and from urine of newborn infants.* Acta Endocrinol. 56:413, 1967.
 103. Heikkilä, J. y Luukkainen, T.: *Urinary excretion of estriol and 15 OH estriol in complicated pregnancies.* Am. J. Obstet. Gynecol. 110:509, 1971.
 104. Cédard, L.; Tchobrousky, C.; Gugliemina, R. y Mailhac, M.: *Insuffisance oestrogenique paradoxale au cours d'une grossesse normale par défaut de sulfatase placentaire.* Bull. Fed. Soc. Gynecol. Obstet. (Francia) 23:16, 1970.
 105. France, J. T. y Liggins, G. C.: *Placental sulfatase deficiency.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 29:138, 1969.
 106. Beischer, N. A.; Brown, J. B. y Macafee, J.: *Urinary estriol excretion before severe placental abruption.* J. Obstet. Gynecol. 36:697, 1970.
 107. Klopper, A.: *Assessment of fetoplacental function by hormone assay.* Am. J. Obstet. Gynecol. 107:807, 1970.