

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 471

**REGULACION ENDOCRINA
DE LA GESTACION HUMANA**

**Informe
de un Grupo Científico de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1971

© Organización Mundial de la Salud 1971

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre la reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SWITZERLAND

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Endocrinología de la implantación del huevo	6
3. Hormonas no esteroides de la placenta humana	8
4. Biosíntesis de los esteroides en la unidad feto-placentaria	12
5. Influencia de los esteroides plasmáticos y urinarios en la viabilidad fetal	15
6. Las catecolaminas en el embarazo	17
7. La renina, la hipertensina y la aldosterona en el embarazo	19
8. Relaciones hormonales recíprocas en el embarazo	22
9. Endocrinología del parto	24
10. Hormonología del embarazo patológico	27
11. Recomendaciones	30
Anexo : Nombres comunes y denominaciones químicas de los esteroides mencionados en el informe	34

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE REGULACION ENDOCRINA
DE LA GESTACION HUMANA**

Ginebra, 14-18 de septiembre de 1970

Miembros :

- Profesor E. Diczfalusy, Servicio de Investigaciones sobre Endocrinología de la Reproducción, Consejo Sueco de Investigaciones Médicas, Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia (*Presidente*)
- Dr. E. Hochuli, Jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Cantonal, Münsterlingen, Suiza
- Dr. A. Klopper, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Aberdeen, Escocia (*Relator*)
- Dr. C. Lauritzen, Profesor de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Ulm, República Federal de Alemania
- Profesor G. C. Liggins, Postgraduate School of Obstetrics and Gynaecology, The University of Auckland, Nueva Zelandia
- Profesor L. S. Persianinov, Director del Instituto Científico de Obstetricia y Ginecología, Ministerio de Sanidad de la URSS, Moscú, URSS (*Vicepresidente*)
- Dr. J. I. S. Robertson, Medical Research Council Blood Pressure Research Unit, Western Infirmary, Glasgow, Escocia
- Dr. B. N. Saxena, Department of Medicine, Christian Medical College and Hospital, Vellore, Tamil Nadu, India
- Profesor P. K. Siiteri, Departments of Biochemistry and Obstetrics and Gynecology, Southwestern Medical School, The University of Texas, Dallas, Tex., Estados Unidos de América
- Profesor S. Solomon, Departments of Biochemistry and Experimental Medicine, McGill University, Montreal, P. Q., Canadá (*Relator*)

Representantes de otras organizaciones :

Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia :

Profesor M. C. MacNaughton, University Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Maternity Hospital, Glasgow, Escocia

Federación Internacional de Planificación de la Familia :

Profesor Sir Alan Parkes, Galton Foundation, Londres, Inglaterra

Secretaría :

Dr. A. Kessler, Jefe del Servicio de Reproducción Humana, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)

REGULACION ENDOCRINA DE LA GESTACION HUMANA

Informe de un Grupo Científico de la OMS *

El Grupo Científico de la OMS sobre regulación endocrina de la gestación humana se reunió en Ginebra del 14 al 18 de septiembre de 1970. Abrió la reunión el Dr. H. Mahler, Subdirector General, que dio la bienvenida a los miembros del Grupo, en nombre del Director General.

1. INTRODUCCION

Durante el último decenio se han enriquecido considerablemente los conocimientos sobre diversos aspectos de la endocrinología de la gestación. Como es difícil estudiar en la especie humana la regulación endocrina del proceso de reproducción en general y de la gestación en particular, muchos de los conocimientos actuales derivan de los resultados obtenidos en la experimentación animal. Pero, por desgracia, esa regulación varía mucho de unas especies a otras y, por ello, es necesario seleccionar con gran cautela los modelos animales. El perro y la rata, por ejemplo, difieren tanto del hombre en sus procesos reproductivos que no pueden utilizarse como modelos. Incluso algunos primates, como el mono rhesus, son inadecuados como modelos para el hombre; otros, como el mandril y el chimpancé, pueden servir mejor para ese objetivo. Frente a esa variedad, es necesario actuar con la máxima prudencia al extrapolar a la clínica los resultados obtenidos en modelos animales.

El presente Grupo se ha convocado para examinar todas las informaciones existentes sobre los factores hormonales que pueden intervenir en la implantación del huevo y en el curso del embarazo hasta su término en la mujer, y también para analizar los últimos progresos en el diagnóstico y el tratamiento de la gestación patológica. Ha tratado sobre todo de definir las investigaciones que pueden influir más directamente para mejorar el conocimiento de esos problemas. En su trabajo, el Grupo ha contado con

* El Jefe del Servicio de Reproducción Humana, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27 (Suiza), enviará a quien lo solicite una selección bibliográfica sobre el tema del presente informe.

la ayuda de los informes previamente preparados por diversos grupos científicos de la OMS.¹

Sobre la gestación humana influyen no sólo las hormonas sino también otros mecanismos homeostáticos así como diversos factores ecológicos, nutricionales,² sociales, económicos, etc. El Grupo no se ha ocupado de las influencias entre esos factores y la regulación hormonal de la gestación.

2. ENDOCRINOLOGIA DE LA IMPLANTACION DEL HUEVO

2.1 Condiciones endocrinas necesarias para la implantación

Se conocen algunos factores endocrinos que al actuar sobre el organismo materno permiten que ocurra la implantación, pero es posible que la propia blástula requiera un determinado acondicionamiento hormonal.

En la mujer, puede haber implantación fuera del útero, en sitios como el ovario o el mesenterio. En el ratón se ha conseguido experimentalmente la implantación en lugares tan insólitos como el testículo; en cambio, el endometrio no admite la implantación si antes no ha sido adaptado por acción hormonal. La experimentación animal ha permitido determinar el carácter de las modificaciones que debe sufrir el endometrio para que pierda su resistencia a la implantación. Aunque para la supervivencia del blastocisto sea esencial que la progesterona³ transforme la actividad secretora del endometrio, al parecer la acción de los estrógenos sobre el tejido preparado por la progesterona puede ser el elemento esencial para suprimir la resistencia del endometrio a la implantación. Los experimentos realizados en animales indican también que los estrógenos actúan además sobre el endometrio estimulando la producción de enzimas que ejercen su acción sobre el blastocisto y provocan la lisis de la zona pelúcida, lo que permite que el huevo fecundado se adhiera a la mucosa uterina.

El segundo objetivo del acondicionamiento hormonal previo, indispensable para la implantación, es la mucosa tubárica. Gracias sobre todo a los estudios en animales se ha podido determinar que la progesterona y los estrógenos regulan tanto la velocidad de paso del huevo por la trompa como la secreción de mucina tubárica. Si el huevo fecundado recorre la trompa con excesiva rapidez, llega al útero antes que se haya inhibido la resistencia a la implantación, y si el paso es excesivamente lento el huevo puede llegar demasiado tarde para que pueda efectuarse la implantación.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, N° 280; 1965, N° 303; 1965, N° 304; 1965, N° 313; 1969, N° 424.

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1965, N° 302.

³ En el Anexo, pág. 34, aparecen las denominaciones químicas de los esteroides mencionados en el presente informe.

2.2 Regulación hormonal de la implantación

Se considera que en la rata, en el momento de la implantación, se produce una «oleada estrogénica». En la mujer es frecuente observar un aumento secundario de la concentración sanguínea de estrógenos aproximadamente al 20° día del ciclo menstrual, cuando se produce la implantación. Esa elevación puede estar asociada a otros fenómenos químicos que se desarrollan al mismo tiempo en el endometrio, por ejemplo, modificaciones de la síntesis de proteínas.

Si el aumento secundario de la secreción de estrógenos es indispensable para la implantación, al impedir ese aumento se evitaría el embarazo. Pero hasta ahora poco éxito han tenido los intentos de anular el efecto estrogénico utilizando, por ejemplo, antiestrógenos.

2.3 Función del cuerpo amarillo

En general, se considera que la actividad del cuerpo amarillo es esencial para la supervivencia del huevo recién implantado y, por consiguiente, convendrá examinar cómo se mantiene la secreción de progesterona en el cuerpo amarillo cuando comienza el embarazo. El problema se complica por el hecho de que en la especie humana no se ha demostrado la existencia de una acción luteolítica uterina análoga a la descubierta en la oveja y en la cerda, en las que el blastocisto neutraliza esa actividad. En la experimentación animal se ha observado que algunas prostaglandinas poseen actividad luteolítica y tal vez resulte que alguno de esos compuestos es esencial para regular la evolución del cuerpo amarillo. Es interesante señalar que la prostaglandina $F_{2\alpha}$ provoca un descenso de la producción ovárica de progesterona de la oveja y que las infusiones de ese compuesto pueden provocar el aborto en la mujer. Aunque ese tipo de aborto puede producirse más fácilmente muy al principio del embarazo cuando el cuerpo amarillo desempeña una función primordial, las prostaglandinas también desencadenan contracciones del útero y es probable que sea esta actividad más que la luteólisis la que cause efectos abortivos en la mujer.

La función luteotrópica de la gonadotrofina coriónica (HCG) es desde hace mucho tiempo un principio fundamental de la endocrinología de la gestación y está comprobado que la inyección de HCG prolonga la vida del cuerpo amarillo. Es menos manifiesta la importancia relativa que tienen la hormona luteinizante y la HCG para sostener el cuerpo amarillo.

Cada vez se robustece más la idea de que la 17α -hidroxiprogesterona es uno de los principales productos de biosíntesis del cuerpo amarillo recién formado y de que la concentración de ese esteroide en la sangre tal vez sea uno de los mejores indicadores de la función del cuerpo amarillo. Estas observaciones se relacionan especialmente con la evaluación de la

actividad del cuerpo amarillo al comenzar el embarazo tras provocar la ovulación mediante la gonadotrofina urinaria o hipofisaria ; en esos casos puede ser útil la valoración de 17α -hidroxiprogesterona en el plasma, la de pregnanetriol en la orina o la de ambos cuerpos.

2.4 Interrupción hormonal del embarazo reciente

Hay dos formas de interrumpir un embarazo reciente por acción endocrina. En primer lugar, pueden emplearse agentes que inhiban la producción de hormonas indispensables para la anidación o para la evolución normal del embarazo. En segundo lugar, pueden utilizarse las propias hormonas naturales para romper el equilibrio endocrino esencial para el proceso de implantación. Desde hace mucho tiempo se sabe que la administración de estrógenos a animales de laboratorio después del apareamiento impide la preñez. Se ha ensayado, sin mucho éxito, la administración de altas dosis de estrógenos después del coito ¹ y no hay ninguna razón para suponer que los estrógenos puedan provocar la pérdida de un huevo ya implantado.

2.5 Investigaciones futuras

En el momento de la implantación, las hormonas esteroides como el estradiol y la progesterona que se hallan en los líquidos biológicos alcanzan muy bajas concentraciones ; por consiguiente, es posible que las variaciones hormonales que determinan el proceso de implantación sean demasiado leves para apreciarlas por los métodos conocidos hasta hace poco tiempo. Pero la evolución de las técnicas de fijación proteínica y sobre todo la valoración radioinmunológica de las hormonas esteroides han modificado la situación y es probable que gracias a esos métodos puedan obtenerse datos más seguros sobre los procesos endocrinos que intervienen la implantación. La función de las prostaglandinas y los factores que regulan el tránsito tubárico son, sin duda alguna, problemas que merecen estudios más detenidos.

3. HORMONAS NO ESTEROIDES DE LA PLACENTA HUMANA

La placenta humana produce por lo menos dos hormonas no esteroides importantes, la gonadotrofina coriónica humana (HCG) y la somatomamotrofina coriónica humana (HCS). Estas dos hormonas proteínicas se elaboran en grandes cantidades durante el embarazo. Además, de preparaciones de placentas humanas se han extraído diversas sustancias biológica-

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1969, N° 424, pág. 22.

mente activas, pero sólo en el caso de la renina ha podido demostrarse su síntesis en el tejido placentario. Entre esas sustancias figuran la tirotrona coriónica humana (HCT), la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), la hormona melanotrófica (MSH), la oxitocina, la insulina, la acetilcolina, la hormona uterotrónica placentaria (PUH), la relaxina y la hormona juvenil.

3.1 Gonadotropina coriónica humana (HCG)

3.1.1 *Producción de HCG*

Los tejidos coriónicos humanos sintetizan la HCG, pero aún no se ha determinado si la síntesis se efectúa en las células citotrofoblásticas, en las células sincitiotrofoblásticas o en ambas. En la actualidad se está tratando de averiguar si es o no una sustancia homogénea. Conforme a las observaciones más recientes, parece que la HCG es una sustancia heterogénea constituida por un mínimo de tres tipos distintos de moléculas, y esa heterogeneidad aparentemente está relacionada con la naturaleza variable de la fracción glucídica de la molécula. La HCG da reacciones inmunológicas cruzadas con la LH, la FSH y la TSH, lo cual indica que entre todas esas moléculas existen afinidades estructurales. Además, en distintas preparaciones de gonadotropinas existe un factor neutralizante del suero anti-HCG.

Actualmente está bien comprobada la actividad luteinizante o estimulante de las células intestinales de la HCG, pero no se sabe con seguridad si en todas las preparaciones existe actividad foliculoestimulante (FSH). Algunas preparaciones de HCG obtenidas por filtración en gel Sephadex poseen actividad FSH, mientras que otras carecen de ella. Además, se han separado fracciones con cantidades variables de material inmunológicamente activo pero biológicamente inactivo.

3.1.2 *Funciones fisiológicas de la HCG*

La síntesis placentaria de la HCG se mantiene durante toda la gestación y la producción por gramo de placenta llega al máximo durante el primer trimestre. Se puede observar HCG en el suero y en la orina 8-10 días después de la ovulación; las concentraciones máximas se alcanzan aproximadamente al 60° día de la gestación y hacia el 80° día disminuye y continúan bajas hasta el momento del parto. Pueden hallarse concentraciones considerablemente distintas según que la valoración se haga por métodos biológicos o inmunoquímicos. La curva de reducción de la HCG obtenida mediante valoraciones radioinmunológicas está constituida por dos componentes lineales, una fase rápida con una vida media ($T_{1/2}$) de 8 a 11 horas y una fase más lenta con una vida media de 23 a 27 horas. Aún no se conoce la naturaleza de los factores que regulan la producción o la liberación de HCG. Se está investigando la función de esta hormona en la regu-

lación del cuerpo amarillo al comenzar la gestación y los datos más recientes indican que tal vez la HCG intervenga en la regulación de la esteroidogénesis ovárica durante las cuatro primeras semanas de gravidez.

Se conoce mal la función de la HCG en el embarazo. Hay una diferencia entre las concentraciones arteriales y las venosas de HCG en el cordón umbilical, lo que indica absorción o metabolismo de la hormona en los tejidos fetales. Se ha pensado que en los primeros momentos las altas concentraciones de HCG estimulan la síntesis de esteroides por las glándulas suprarrenales del feto ; administrada al recién nacido, la hormona aumenta la excreción de dehidroepiandrosterona urinaria. Por otra parte, si se administra dehidroepiandrosterona a la madre durante el tercer trimestre del embarazo, disminuye el título de HCG urinaria. Se ha comunicado un aumento del título de HCG tras la administración de estriol. Estas observaciones hacen suponer que existe un mecanismo de regulación retroactiva entre la producción de HCG y la de esteroides fetales. La HCG llega al feto en pequeñas cantidades, pues la mayor parte va al compartimiento materno. Además, se ha observado que en la placenta perfundida la HCG estimula la aromatización de los esteroides neutros, pero aún no se ha determinado la importancia de este fenómeno.

Se ha pensado que la HCG puede intervenir en el comienzo del proceso de maduración de las células de Leydig fetales y en el desarrollo de los ovarios del feto. Según observaciones recientes, la hipófisis fetal humana contiene hormona luteinizante inmunorreactiva desde la octava o la décima semana de gestación.

3.1.3 Aplicaciones clínicas de la valoración de HCG

La valoración de HCG es útil sobre todo para el diagnóstico del embarazo y en el tratamiento de afecciones trofoblásticas, mientras que tiene escaso valor en el tratamiento de los embarazos complicados por toxemia, diabetes, isoimmunización Rh o amenaza de aborto ; en el embarazo ectópico, en el retraso de desarrollo fetal o en el embarazo prolongado.

3.2 Somatomamotrofina coriónica humana (HCS)

3.2.1 Producción

Está demostrado que las células sincitiotrofoblásticas elaboran la HCS. La hormona tiene un peso molecular de 20 000 aproximadamente y está formada por una sola cadena polipeptídica. La secuencia de sus aminoácidos es análoga a la de la hormona del crecimiento humano (HGH) y entre ambas existe una reactividad inmunológica cruzada parcial debida a la presencia en unas y otras moléculas de determinantes antigénicos comunes. La placenta sintetiza HCS durante del embarazo y en todo ese tiempo su concentración placentaria se mantiene constante. Mediante determinaciones

radioinmunológicas puede detectarse la HCS en el suero materno desde la sexta semana del embarazo y después aumenta progresivamente hasta estabilizarse a las 34 semanas. El cociente de eliminación de la HCS en la sangre materna, determinada por el mismo procedimiento, describe una doble curva exponencial cuyo primer componente corresponde a una vida media de 11 minutos y el segundo a una vida media de varias horas. Se ha calculado que el índice de producción de HCS es de 1 g al día, aproximadamente. Aún no se conocen los mecanismos que regulan la síntesis y la liberación de la HCS.

3.2.2 *Funciones fisiológicas de la HCS*

La HCS favorece mucho menos el crecimiento que la HGH. En diversas especies animales se ha demostrado que la HCS tiene actividades somatotrófica, lactogénica, mamotrófica, luteotrófica, diabetogénica y eritropoyética. Además, también en estudios con animales se ha observado sinergia entre la HCS y la HGH, así como entre la HCG y la eritropoyetina. No se sabe exactamente qué parte desempeña la HCS en la regulación de las modificaciones endocrinas durante el embarazo. Se han puesto de manifiesto una acción estimulante sobre la liberación de insulina y una acción antagonista *in vitro* de la actividad insulínica. También se ha atribuido a la HCS una acción supresora del factor liberador hipotalámico (GRH)¹ durante el tercer trimestre y poco después del parto. Se ha demostrado que tiene cierta actividad favorecedora del crecimiento en los enanos hipopituitarios.

3.2.3 *Aplicaciones clínicas de la valoración de HCS*

Es discutible la utilidad de las valoraciones de HCS en el suero materno para el tratamiento de los diversos tipos de embarazos patológicos; en cambio, esa valoración puede ser útil para el diagnóstico de la amenaza de aborto. Hay una buena correlación entre las cifras de HCS y el peso de la placenta, pero no el del feto. Es muy posible que las determinaciones de HCS sean útiles sobre todo para el diagnóstico de los embarazos con patología placentaria, sobre todo cuando al mismo tiempo existe hipertensión materna.

3.3 **Otros factores biológicamente activos extraídos de la placenta humana**

Además de la HCG y la HCS, se han extraído de la placenta humana otras sustancias biológicamente activas, entre las cuales la más importante es la tirotrófina coriónica. En el tejido placentario se han indentificado sustancias con la actividad biológica de la hormona adrenocorticotrófica

¹ GRH = growth hormone releasing hormone.

(ACTH), la renina, la hormona melanotrófica, la oxitocina, la insulina, la acetilcolina, la hormona uterotrófica placentaria, la relaxina, las hormonas juveniles y algunos otros factores. Aunque todas esas sustancias se han hallado en el tejido placentario, no se sabe si se sintetizan en este órgano ni si desempeñan alguna función en la fisiología de la placenta.

4. BIOSINTESIS DE LOS ESTEROIDES EN LA UNIDAD FETO-PLACENTARIA

El embarazo humano se caracteriza por el gran aumento de la excreción, en la orina materna, de pregnandiol, estrógenos y ciertas clases de esteroides C_{21} . Durante el último decenio se han realizado múltiples investigaciones para determinar el sitio donde se elaboran los precursores de esos esteroides urinarios y las influencias mutuas entre el feto y la placenta en la formación de los precursores y de los productos finales. Resultado de esos estudios ha sido el concepto de unidad feto-placentaria, con el que se describe la interdependencia de las funciones de los tejidos placentarios y fetales en la elaboración de estrógenos durante el embarazo humano. Según este concepto, los tejidos del feto humano contienen las enzimas hidroxilantes de los esteroides y las sulfoquinazas de que carece la placenta, mientras que esta última dispone de las sulfatasas, las enzimas aromatizantes y las deshidrogenasas del 3β -hidroxiesteroide, inexistentes en los tejidos fetales; esas actividades enzimáticas se integran en la unidad feto-placentaria que elabora sus productos acabados.

En la unidad feto-placentaria la esteroidogénesis sigue el mismo proceso que en los demás tejidos endocrinos: degradación del colesterol en pregnenolona y transformación de este esteroide en progesterona; luego la progesterona se hidroxila en C_{11} , C_{17} , y C_{21} para formar hidrocortisona, como se ha demostrado en la glándula suprarrenal adulta. Una buena parte de los conocimientos actuales sobre la esteroidogénesis en la unidad feto-placentaria deriva de estudios a base de precursores marcados perfundidos en el feto o inyectados en la vena umbilical a mitad del embarazo. Por consiguiente, los datos obtenidos se refieren a lo que ocurre en esa etapa de la gestación y no deben extrapolarse a periodos ulteriores de ésta. Además, esos datos describen las vías de la biosíntesis en la unidad feto-placentaria y no pueden proporcionar ninguna indicación cuantitativa directa sobre la importancia relativa de esas dos vías.

4.1 El acetato y el colesterol como precursores

A juzgar por los conocimientos actuales, la síntesis del colesterol a partir del acetato no es muy importante en la placenta, que utiliza sobre todo el colesterol materno para formar esteroides neutros, como la pregnen-

nolona y la progesterona. En la actualidad se está estudiando el colesterol en su carácter de precursor de los esteroides neutros en los tejidos fetales. En las fases intermedias de la gestación los tejidos fetales pueden sintetizar colesterol a partir del acetato y éste, en el feto, puede servir como precursor de los esteroides neutros. Sin embargo, aún no se ha determinado la importancia cuantitativa de esos precursores en comparación con la pregnenolona y la progesterona procedentes de la placenta.

4.2 La progesterona y la pregnenolona como precursores

La placenta transforma el colesterol en pregnenolona y ésta, a su vez, se convierte en progesterona. Muchos tejidos fetales metabolizan la pregnenolona y la progesterona. Las suprarrenales fetales hidroxilan la progesterona en distintos átomos de carbono, como el C₁₁, el C₁₆, el C₁₇ y el C₂₁, para formar esteroides biológicamente activos como la hidrocortisona, algunos de los cuales se conjugan con ácido sulfúrico. Además, la progesterona se reduce ampliamente en C₂₀ y en C₃. Las dobles ligaduras en C₄ y C₅ se reducen asimismo en muchos tejidos fetales, y algunos de esos productos se conjugan con ácido sulfúrico, con ácido glucurónico, o con los dos. Las suprarrenales del feto transforman la pregnenolona en 17 α -hidroxipregnenolona, esteroide que después se oxida en dehidroepiandrosterona. Por un proceso de hidroxilación en 16 α -, el hígado fetal convierte la dehidroepiandrosterona en 16 α -hidroxidehidroepiandrosterona, que puede pasar a la placenta, donde se transforma en estriol. La pregnenolona y sus metabolitos se hallan en el feto sobre todo en forma de sulfoconjugados, lo cual se debe a la gran actividad de las sulfoquinasas existentes en los tejidos fetales y a la escasa cantidad de sulfatasas que éstos contienen. Cuando esos conjugados llegan a la placenta, las sulfatasas de los tejidos placentarios los hidrolizan rápidamente.

4.3 Formación y metabolismo de los C₂₁-hidroxiesteroides

Además de las funciones de la pregnenolona y la progesterona, se ha investigado la formación y el metabolismo en la unidad feto-placentaria de la 17 α -hidroxiprogesterona, la 16 α -hidroxiprogesterona y la 15 α -hidroxiprogesterona. Se sabe que la 16 α -hidroxiprogesterona se reduce en gran proporción en el C₂₀, que también se reducen los grupos funcionales de los anillos A y B, y que algunos de los metabolitos se conjugan con los ácidos sulfúrico y glucurónico. Además, la 16 α -hidroxiprogesterona no se hidroliza en la unidad feto-placentaria. Se ha observado que los testículos y las glándulas suprarrenales del feto a media gestación pueden convertir la 17 α -hidroxiprogesterona en androstenediona y testosterona, y que gran número de tejidos fetales la reducen en el C₂₀ y en los anillos A y B. También algunos de los metabolitos reducidos se conjugan con ácido sulfúrico y con

ácido glucurónico. Recientemente, se ha observado que durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, la madre excreta 15α -hidroxiprogesterona en la orina y que ese esteroide se forma únicamente en la unidad feto-placentaria y no en el compartimiento materno. No parece que los tejidos fetales ni la placenta metabolicen dicho esteroide.

El metabolismo de la desoxicorticosterona, de la corticosterona y de la hidrocortisona se ha estudiado también en el feto a mitad del embarazo. Los tejidos fetales metabolizan activamente esos esteroides, que reducen y después hidrolizan en C_6 y C_{11} . Un proceso metabólico semejante se puede observar en los 21-sulfoconjugados de esos corticosteroides. Como la placenta no parece hidrolizar el sulfato de corticosterona ni el sulfato de hidrocortisona, estos conjugados pueden llegar sin alteraciones a la circulación materna. No se sabe qué proporción del total de corticosteroides maternos producen las suprarrenales del feto.

No se conoce el origen de la aldosterona fetal. No obstante, en fetos perfundidos y con técnicas de incubación *in vitro* se ha demostrado que las suprarrenales fetales pueden convertir la corticosterona en aldosterona.

4.4 El sulfato de dehidroepiandrosterona, la dehidroepiandrosterona, la androstenediona y la testosterona como precursores

La placenta convierte en estradiol el sulfato de dehidroepiandrosterona secretado por las glándulas suprarrenales maternas. Este proceso va intensificándose hasta la 34ª semana de la gestación, cuando aproximadamente 40-50 % del esteroide circulante se utiliza para esa síntesis. Se ha calculado que al final del embarazo un 90 % del estradiol existente en el compartimiento materno procede de precursores elaborados en la unidad feto-placentaria. Esos precursores proceden tanto de la pregnenolona placentaria como de la pregnenolona formada a partir del acetato en el compartimiento fetal. Se ha demostrado que la pregnenolona inyectada en la vena umbilical se puede transformar en el feto en sulfato de 16α -hidroxidehidroepiandrosterona y que en la placenta este esteroide puede servir de precursor del estradiol.

La testosterona y la androstenediona se aromatizan rápidamente en la placenta para formar estrona y estradiol. Ambos esteroides se convierten en el feto en sulfato de testosterona, que atraviesa la placenta sin hidrolizarse. A la mitad del embarazo los tejidos fetales metabolizan activamente la testosterona, la androstenediona y la dehidroepiandrosterona. Los productos reducidos se conjugan con ácido sulfúrico en los tejidos fetales.

4.5 Regulación de la esteroidogénesis

Se sabe que la hipófisis fetal es necesaria para el crecimiento de la zona fetal de la suprarrenal del feto, pero se desconoce la naturaleza de las hormonas tróficas que elabora la hipófisis y con las que ejerce su acción

reguladora. Se ha tratado de determinar los factores que rigen la formación de esteroides en la placenta, pero esos estudios han sido hasta ahora infructuosos. Como los datos sobre la esteroidogénesis en la unidad fetoplacentaria humana se han obtenido sobre todo a la mitad del embarazo mediante precursores marcados, es poco lo que se sabe sobre las modificaciones que sufre la evolución de los sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo de los esteroides durante la segunda mitad de la gestación. El recién nacido sintetiza corticoides y Δ^5 -3 β -hidroxiesteroides sin la ayuda de precursores externos. Se ignora en qué momento del desarrollo se produce la maduración de los sistemas enzimáticos que permiten al feto hacer esas transformaciones. De los datos expuestos se desprende que la unidad feto-placentaria elabora un gran número de esteroides a la mitad del embarazo. No se sabe qué función desempeñan esos esteroides en la vida y el crecimiento del feto humano.

5. INFLUENCIA DE LOS ESTEROIDES PLASMATICOS Y URINARIOS EN LA VIABILIDAD FETAL

5.1 Interpretación de las valoraciones de esteroides

Los metabolitos esteroides valorados en sangre y en orina durante el embarazo se originan por biosíntesis complejas. En consecuencia, es arriesgado fundarse en dichas valoraciones para derivar conclusiones sobre la modificación de la producción de precursores en la unidad feto-placentaria. Por ejemplo, para la formación del estriol existen no menos de cuatro vías distintas y su relativa importancia cuantitativa puede diferir considerablemente según que el embarazo sea normal o patológico.

La mayor parte de los metabolitos esteroides que actualmente se miden resultan de la interacción de los metabolismos fetal, placentario y materno. Sus concentraciones en los líquidos biológicos maternos dependen, por consiguiente, de muy diversas actividades biosintéticas. Como en clínica el interés se concentra en la viabilidad fetal, es natural que se haya prestado más atención a los esteroides cuya biogénesis depende en gran medida de los procesos que se desarrollan en el compartimiento fetal. Por consiguiente, el estriol urinario, cuya formación supone la adición de un grupo hidroxilo al C₁₆ (actividad principalmente fetal), es un índice mejor del estado fetal que el pregnandiol urinario, derivado sobre todo de la progesterona placentaria. El problema se complica porque aún no ha sido posible identificar los procesos limitantes de las concentraciones que resultan afectados en diversas afecciones de la gestación y, por consiguiente, no se puede caracterizar el defecto enzimático específico responsable de una modificación determinada de la concentración de esteroides.

5.2 Selección del esteroide para valoración

En la práctica obstétrica se emplean con frecuencia valoraciones del estriol urinario y, en general, se considera más útil determinar este compuesto que el pregnandiol urinario. Las determinaciones de estrona y estradiol han resultado menos útiles, en parte porque las concentraciones de estos esteroides son muy inferiores y, por consiguiente, más difíciles de valorar, y también a causa de que los compartimientos fetal y materno contribuyen casi en la misma medida a la excreción urinaria de esos esteroides.

Puede suponerse que para conocer el estado del feto lo mejor será valorar los esteroides producidos sólo por éste y que después no se metabolizan ni en la placenta ni en el organismo materno. Al parecer, por lo menos tres esteroides llenan estas condiciones. El primero de ellos es el estetrol, que tiene la misma estructura del estriol, pero con un grupo hidroxilo más en la posición 15 α . Aunque es probable que este compuesto se forme sobre todo en el feto, aún no se ha demostrado que su valoración en la orina indique el estado fetal con mayor precisión que la determinación del estriol urinario. Los pocos datos actualmente disponibles indican que si en las mismas muestras de orina se valoran el estetrol y el estriol, se obtienen cifras paralelas, con el estetrol representando una fracción constante del estriol. Otro esteroide interesante a este respecto es el 11-dehidro-17 α -estradiol, que parece ser producto exclusivo del metabolismo fetal. Un tercer compuesto cuyo origen puramente fetal se ha demostrado es la 15 α -hidroxiprogesterona, pero es muy poco lo que se sabe acerca de su concentración durante la gestación normal y nada acerca de las concentraciones existentes en los embarazos patológicos.

5.3 Contexto clínico de las valoraciones de esteroides

Está generalmente admitido que una serie de valoraciones urinarias informan mejor sobre el estado del feto que las valoraciones aisladas, principalmente porque, como han observado muchos investigadores, la excreción de estriol varía en extremo de un día a otro. Incluso un descenso prolongado de la excreción de estriol sólo se puede interpretar en el contexto del cuadro clínico general, es decir, de los antecedentes obstétricos, la fase de la gestación, la presión arterial, etc. Es evidente que en un caso particular la terapéutica no se puede fundar sólo en las valoraciones de estriol; las valoraciones sucesivas son útiles sobre todo si se combinan con otros indicadores del estado fetal y con una evaluación clínica minuciosa. Por sí solas, las valoraciones del estriol pueden a veces ser útiles para indicar, por ejemplo, que no es necesario interrumpir un embarazo aunque la exploración clínica permita suponer que el feto está en peligro.

5.4 Importancia clínica de la valoración del estriol urinario

A pesar de lo mucho que han progresado los métodos de valoración del estriol, no se sabe bien cuál es su importancia clínica y convendría hacer estudios prospectivos bajo estricto control para determinar qué lugar deben ocupar en la práctica obstétrica moderna. Quizás se encuentren otras técnicas más precisas pero, por ahora, las valoraciones de estriol en la orina son las más utilizadas. Por otra parte, es muy posible que las valoraciones en plasma, rápidas y sencillas, resulten muy ventajosas para el análisis del estado clínico, no obstante que exigen técnicos capacitados y considerables desembolsos iniciales para material.

5.5 Valoración de esteroides en el plasma

La valoración de esteroides urinarios presenta limitaciones inherentes al método, algunas de las cuales pueden superarse mediante la valoración en plasma. Hasta ahora, una serie de imperfecciones técnicas había reducido las posibilidades de la valoración en plasma, pero es probable que la situación cambie con la introducción en los procedimientos de fijación a proteínas y, sobre todo, de la técnica conexas de valoración radioinmuno-lógica de los esteroides. Sin embargo, la utilidad futura de las determinaciones en plasma dependerá totalmente de la magnitud de la variabilidad de las concentraciones normales. Para que esas valoraciones lleguen a utilizarse en patología obstétrica, deberán precisarse previamente los factores fisiológicos, como la variación diurna, la actividad o la postura, que pueden influir sobre las concentraciones de esteroides.

6. LAS CATECOLAMINAS EN EL EMBARAZO

6.1 Procedimientos de valoración de las catecolaminas

El estudio de la función de sustancias como la epinefrina y la norepinefrina en el embarazo ha tenido que limitarse a las posibilidades técnicas de valoración de estas catecolaminas en los materiales biológicos. Hasta hace poco tiempo, las investigaciones a este respecto tropezaban con la dificultad de que esas aminas se encuentran en concentraciones tan bajas que era necesario hacer siempre las valoraciones cerca de los límites de sensibilidad de los métodos empleados. Además, esos métodos, como la fluorimetría, eran relativamente inespecíficos. El empleo de nuevas técnicas, como la doble derivación isotópica, permitirán determinar con más precisión la función de las catecolaminas en el embarazo.

6.2 Aplicaciones clínicas

La determinación de catecolaminas durante el embarazo es útil sobre todo para el diagnóstico del feocromocitoma que tan difícil puede ser cuando se presenta con los signos de una toxemia gravídica. Las observaciones realizadas en embarazos normales y patológicos son fragmentarias y contradictorias, con variaciones específicas especialmente importantes. En ciertos casos se hallan en el útero cantidades de catecolaminas muy pequeñas o nulas, lo cual indica que la inervación uterina interviene muy poco o nada en absoluto en la contractilidad del órgano. Ciertos datos parecen indicar que en el embarazo patológico puede alterarse la secreción de catecolaminas y que en la toxemia pueden aumentar las concentraciones urinarias de epinefrina y de norepinefrina. De todas formas, esas modificaciones son de escasa magnitud pues no cambian las concentraciones del ácido vanililmandélico, importante metabolito de la epinefrina y la norepinefrina. Al mismo tiempo, las concentraciones de catecolaminas como la epinefrina pueden variar rápidamente en la toxemia y se modifican con medidas sencillas como el reposo en cama. Con una infusión de epinefrina gota a gota se puede inhibir el trabajo de parto, mientras que la norepinefrina tiene un efecto estimulante sobre éste, aun en los casos resistentes a la oxitocina. Además, en clínica se utilizan sustancias análogas a la epinefrina para inhibir el desencadenamiento prematuro del parto.

Han suscitado inquietud los efectos que podrían ejercer algunos medicamentos administrados a la embarazada sobre la producción fetal de catecolaminas. Cuando se da reserpina a cobayas preñadas, se produce una mortalidad fetal considerable debida aparentemente a agotamiento de la médula suprarrenal. No es probable que se produzca un efecto análogo en la mujer embarazada, pues son muchas las gestantes hipertensas sometidas a prolongados tratamientos con reserpina que no han presentado esos efectos adversos.

6.3 Acción de las catecolaminas en el embarazo

No está demostrado que la norepinefrina ni la epinefrina tengan funciones específicas en el embarazo. Durante la gravidez humana no se han observado modificaciones notables en las concentraciones de epinefrina o norepinefrina en el plasma. Se ha estudiado en especial su posible intervención en el parto. Ni en la circulación periférica ni en el músculo uterino se han podido observar cambios sistemáticos relacionados con el comienzo del parto. Sin embargo, en partos dolorosos o prolongados se han visto elevaciones ocasionales en la concentración de epinefrina. Las reacciones a la epinefrina y a la norepinefrina son tan diferentes entre las distintas especies que la experimentación animal apenas permite sacar conclusiones

en cuanto al efecto de estas sustancias sobre el útero humano ; ambas provocan la contracción de segmentos de útero humano no grávido, y en el útero sometido a la acción de la progesterona *in vivo*, la epinefrina provoca relajación de la musculatura del cuerpo y estrechamiento del canal ístmico, mientras que en el útero bajo la acción de los estrógenos provoca la contracción del cuerpo y la dilatación del canal. Esos efectos se modifican en el útero grávido : las contracciones provocadas por la norepinefrina son menos intensas y ciertas zonas no responden en absoluto a la epinefrina. Es posible que en esos cambios actúe alguna hormona como mediador, pues la progesterona amortigua las contracciones provocadas por la epinefrina.

En las experiencias *in vitro* se ha observado que la epinefrina aumenta la formación de ácido láctico en la placenta. Aún no se sabe si se producen efectos análogos *in vivo*, en estados normales o patológicos.

7. LA RENINA, LA HIPERTENSINA Y LA ALDOSTERONA EN EL EMBARAZO

Se ha observado que en las mujeres con un embarazo normal las concentraciones de renina, hipertensina y aldosterona son más altas que en las mujeres no preñadas. La aldosterona se produce en la corteza suprarrenal materna ; en el último decenio se han realizado numerosas investigaciones sobre su posible intervención en la homeostasis del embarazo y los mecanismos que determinan el aumento de su secreción.

7.1 Aldosterona

Se ha observado que la secreción de aldosterona aumenta hacia la decimoquinta semana del embarazo, cuando se registran las primeras observaciones, y en algunas series se ha advertido un aumento progresivo de la secreción hasta el momento del parto. Esa secreción de aldosterona, ya elevada, puede aumentar aún más mediante una dieta pobre en sodio y puede suprimirse con una sobrecarga de este elemento. El índice de depuración metabólica de la aldosterona es el mismo en la mujer embarazada y en la normal ; por consiguiente, la concentración plasmática de aldosterona suele aumentar considerablemente. Hasta el momento no se ha descubierto en el plasma ninguna proteína que fije específicamente la aldosterona. Ciertos datos indican que durante el embarazo se produce una perturbación del metabolismo periférico de esta hormona. No hay ninguna razón para suponer que el aumento de la secreción de aldosterona se deba a una modificación de las concentraciones plasmáticas de sodio o de potasio o a un aumento de la secreción de ACTH ; más probable parece que la causa

esté en el sistema renina-hipertensina, aunque hasta ahora las pruebas no son concluyentes.

7.2 Renina, sustrato de la renina e hipertensina

Durante el embarazo es frecuente encontrar elevada la concentración plasmática de renina, a veces hasta llegar a cifras muy altas ; en el primer trimestre se han registrado las concentraciones medias más altas, con una elevación considerable ya a la quinta semana después del último ciclo menstrual. La concentración media de renina plasmática es inferior durante el segundo trimestre y vuelve a elevarse cuando se acerca el parto. En algunas mujeres la renina plasmática se puede mantener durante todo el embarazo en concentraciones próximas a las observables en la mujer no gestante. La concentración plasmática del sustrato de la renina se eleva siempre durante el embarazo humano normal, lo cual se debe probablemente a un estímulo por los estrógenos, pues en la rata éstos provocan también un aumento del sustrato y en la mujer la administración de contraceptivos orales que contienen estrógenos sintéticos provoca una elevación semejante.

Por ahora no se han hecho muchas valoraciones de la hipertensina II, pero los datos existentes muestran un ascenso uniforme. Valiéndose de una técnica de valoración radioinmunológica se han observado elevaciones de las concentraciones plasmáticas de hipertensina durante el primer trimestre. Parece probable que esos aumentos se deban a las altas concentraciones de renina y de sustrato de la renina, pero también pueden intervenir otros factores ; la cuestión podría aclararse mediante valoraciones simultáneas de esas tres sustancias. En una serie de valoraciones se observó una correlación positiva significativa entre la concentración plasmática de aldosterona y el producto de las concentraciones simultáneas de renina y de sustrato de la renina, pero no se halló correlación alguna con las concentraciones de esas dos sustancias consideradas aisladamente. En estudios como éste sería necesario valorar asimismo la hipertensina II, para establecer una relación cuantitativa precisa entre el sistema renina-hipertensina y la producción de aldosterona en el embarazo.

7.3 Activación del sistema renina-hipertensina aldosterona en el embarazo

Se ha observado que ya desde la duodécima semana del embarazo se produce en la filtración glomerular un aumento, que se mantiene hasta el tercer trimestre. Esto daría lugar a un agotamiento del sodio materno si no existiera un aumento compensador de la reabsorción tubular de ese elemento, fenómeno que podría deberse a la acción de la aldosterona. También en fases más avanzadas del embarazo es preciso que la madre

retenga más sodio para la placenta y el feto, y es posible que al final del embarazo el efecto naturético de las grandes cantidades de progesterona elaborada en la unidad feto-placentaria sea uno de los factores que influyan en la secreción de aldosterona. Pero no se ha aclarado totalmente la función de la progesterona, pues el índice de secreción de la aldosterona descendiendo hasta las cifras normalmente halladas en la mujer no embarazada si el feto muere y la placenta queda *in situ* y sigue produciendo progesterona. Otros esteroides pueden tener asimismo acción naturética en la embarazada, especialmente el estriol, el estradiol, la 16 α -hidroxiprogestero-*n*, la 15 α -hidroxiprogestero-*n*, la 18-hidroxidesoxicorticosterona, la 18-hidroxicorticosterona y la desoxicorticosterona.

7.4 La aldosterona, la renina, el substrato de la renina y la hipertensina en la hipertensión gravídica

La secreción, la excreción urinaria y la concentración plasmática de aldosterona suelen ser más bajas en la preeclampsia que en el embarazo normal. Se ha observado que, como ocurre con la secreción de aldosterona, la concentración plasmática de renina es por término medio más baja en la embarazada con hipertensión durante el tercer trimestre que en los grupos testigos de embarazadas normales. En cambio, en la hipertensión gravídica que complica la isoinmunización Rh o la mola hidatídica, la concentración plasmática media de renina era considerablemente superior a las concentraciones, ya de por sí elevadas, de la gestación normal. En un pequeño número de mujeres con toxemia gravídica no se observó ninguna modificación significativa de las concentraciones de substrato de la renina. Son demasiado escasas las valoraciones de hipertensina II circulante en casos de preeclampsia realizadas hasta la fecha para sacar conclusiones válidas, pero por las razones antes citadas es probable que esas determinaciones puedan proporcionar datos más seguros que la valoración de la renina o de su substrato.

7.5 Hipertensinasas

Los estudios sobre la actividad de la hipertensinasa en la sangre, el suero y el plasma materno han dado resultados muy variables. Es posible que la investigación específica de las distintas peptidasas aclare este problema.

7.6 Función de la renina en el útero, la placenta y el líquido amniótico

Se ha podido encontrar renina, o una enzima muy semejante, en el líquido amniótico, el corion, el amnios, la caduca, la placenta y el miometrio humanos. Los estudios en cultivos tisulares han indicado que el corion humano puede sintetizar esa enzima. Este es el único indicio obte-

nido hasta la fecha de que, aparte la almacenada, hay renina de origen extrarrenal. Pero, en términos generales, los datos actualmente disponibles indican que es el riñón materno, más que el útero o su contenido, el responsable de las altas concentraciones de renina en la sangre de la madre.

8. RELACIONES HORMONALES RECIPROCAS EN EL EMBARAZO

8.1 Acción de las hormonas en el embarazo

Algunas de las hormonas del feto y de la placenta parecen estar exclusivamente relacionadas con la madre, otras con el feto. Por ejemplo, la HCS se segrega sobre todo al compartimiento materno y todavía no se ha demostrado que ejerza ninguna acción sobre el feto. En cambio, hormonas como la insulina no salen del compartimiento fetal en cantidades considerables y puede suponerse que actúan únicamente en la unidad feto-placentaria. Hay hormonas, como la HCG, que están presentes en la unidad feto-placentaria y en la madre; esto hace suponer que actúan sobre ambas, pero en realidad poco se sabe sobre las funciones de la HCG en el feto.

8.2 Paso transplacentario de las hormonas

Las hormonas esteroides atraviesan libremente la placenta y ejercen sus efectos endocrinos si no se inactivan en el segundo compartimiento. Este proceso se pone de manifiesto cuando se administran corticosteroides a la embarazada; éstos atraviesan la barrera placentaria y actúan conjuntamente con el sistema endocrino fetal para inhibir la producción de precursores del estriol en las suprarrenales del feto. Las hormonas proteínicas no atraviesan la placenta.¹ Sin embargo, los efectos que cada una de estas hormonas ejercen sobre las sustancias que atraviesan la placenta pueden modificar su metabolismo. Por ejemplo, la cantidad de glucosa que pasa de la madre al feto está determinada por la concentración materna de glucosa, pero la secreción de insulina fetal depende, a su vez, de la concentración de glucosa en el feto. Este efecto se observa muy claramente en el páncreas hipertrofiado del feto de una madre diabética.

8.3 Gonadotrofina coriónica

Aún no se ha determinado claramente qué relación puede existir entre la HCG y la biosíntesis fetal de esteroides. En cambio, se ha demostrado que la LH y la HCG dan reacciones inmunológicas cruzadas y es difícil

¹ Un caso especial es el de la HCG y la HCS, que de la placenta pasan directamente tanto a la circulación materna como a la fetal.

distinguir una de otra en el organismo materno. Sin embargo, en estudios recientes se han valorado independientemente esas dos proteínas y sus resultados robustecen la tesis de que la HCG estimula el cuerpo lúteo al iniciarse el embarazo. No se sabe si además de la HCG se necesitan otros factores para mantener el cuerpo lúteo.

8.4 Somatomamotrofina coriónica

Como pasa con la HCG y la LH, existe una reacción inmunológica cruzada entre la HCS y la hormona del crecimiento humano (HGH). La HCS posee cierta actividad estimulante del crecimiento lo cual apoya la hipótesis de que entre ésta y la HCG puede haber correlaciones funcionales. Aun cuando la hormona del crecimiento se puede hallar en la hipófisis fetal, ciertas pruebas indirectas, como el crecimiento normal de fetos anencefálicos, indican que esa glándula no es de importancia fundamental para el desarrollo del feto. La HCS actúa como antagonista de la insulina materna y puede estimular el crecimiento fetal aumentando la cantidad de glucosa a disposición del feto.

8.5 Tiroxina y triyodotironina

Estos dos compuestos atraviesan la barrera placentaria ; la corriente entre los dos compartimientos está determinada en gran parte por las proteínas que fijan hormonas tiroideas. El paso de la tiroxina a través de la placenta es a tal punto limitado que una madre puede no mantener en estado eutiroideo a un feto sin tiroides. Como la capacidad de fijación de tiroxina es mayor en la madre que en el feto, tiende a establecerse un gradiente de éste a aquélla, pero el aporte no basta para compensar una insuficiencia tiroidea materna. La formación de coloides fetales se inicia hacia la octava semana del embarazo y la concentración de yodo alrededor de la décima. Hasta la duodécima semana no puede determinarse la presencia de TSH, por lo cual cabe imaginar que la TSH coriónica es el factor que desencadena la secreción tiroidea fetal.

El estimulador tiroideo de acción prolongada (LATS) atraviesa la placenta desde la madre hacia el feto, en el cual puede a veces originar hipertiroidismo ; éste desaparece a los pocos meses del nacimiento cuando el feto se independiza de la fuente de LATS.

8.6 Progesterona

La placenta segrega de dos a tres veces más progesterona hacia la madre que hacia el feto. No parece que una vez llegada al compartimiento materno la progesterona vuelva hacia el feto, pero es evidente que de la circulación fetal puede pasar a la materna. Durante el embarazo se eleva la secreción

materna de aldosterona, lo que puede ser en parte consecuencia del efecto naturrético de la progesterona secretada por la placenta.

8.7 Estrógenos

La placenta segrega grandes cantidades de estrógenos, sobre todo de estriol, hacia el compartimiento materno, donde se transforman rápidamente en formas conjugadas, que inmediatamente se excretan por el riñón ; a esto se debe que sea difícil determinar una interrelación hormonal en el compartimiento materno.

8.8 Glucocorticoides

Los esteroides suprarrenales, como el cortisol y la corticosterona, atraviesan la barrera placentaria y, como sucede con la tiroxina, el paso está determinado por las proteínas de fijación en cada uno de los compartimientos. La modificación de las concentraciones de corticoides maternos puede influir sobre la función suprarrenal del feto ; esto se pone claramente de manifiesto cuando se administran corticosteroides a la madre y disminuye la excreción de estriol, porque se reduce la llegada de precursores de estriol producidos por las suprarrenales del feto.

9. ENDOCRINOLOGIA DEL PARTO

9.1 Introducción

Para explicar el mecanismo de la regulación endocrina del parto en la especie humana se han propuesto diversas hipótesis, que se examinan a continuación ; aunque cada una de ellas se examina por separado no se excluye que el desencadenamiento del parto pueda resultar de la acción recíproca de diversos factores mecánicos y hormonales, ninguno de los cuales ejerce una actividad predominante de manera sistemática.

9.2 Bloqueo de la progesterona

Según la teoría del bloqueo de la progesterona, en ciertos animales de experimentación el parto se inicia cuando el predominio de la progesterona es reemplazado por el predominio de los estrógenos, con lo cual el miometrio se vuelve sensible a la acción de la oxitocina. En consecuencia, aumenta la actividad espontánea del útero, lo cual, a su vez, activa un reflejo del canal del parto y aumenta la liberación de oxitocina por la hipófisis posterior. En la gestación humana no se observa una reducción de la progesterona plasmática antes del parto ni durante las primeras fases de

éste. Además, es probable que la progesterona del miometrio no disminuya antes del parto y que el embarazo no pueda prolongarse mediante la administración de progesterona. Así, pues, no existe ninguna prueba directa de que en la especie humana el bloqueo de la progesterona sea un mecanismo desencadenante del parto.

9.3 Relación progesterona : estrógenos

También se ha pensado que el parto puede ser la consecuencia de una modificación de la relación progesterona : estrógenos, en favor de estos últimos. En la especie humana, antes del parto no se produce ningún cambio rápido en la eliminación urinaria de estrógenos. Los datos actualmente existentes indican que antes del parto o en las primeras fases de éste no se modifican las concentraciones plasmáticas de estradiol y de estriol. En los embarazos con feto anencefálico la gestación es prolongada y la eliminación urinaria de estrógenos baja, lo cual podría favorecer esta teoría de un cambio en la relación progesterona : estrógenos. Tras la administración de estrógenos a embarazadas normales no se ha observado que éstos desencadenen el parto ; existe, sin embargo, un estudio ¹ en el cual pudo observarse una diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de embarazadas a término en las que el parto comenzó durante los 7 días siguientes a la administración intravenosa de 200 mg de 17 β -estradiol y la proporción observada en un grupo similar que recibió un placebo. De todas formas, la teoría de que en el desencadenamiento del parto interviene una modificación de la relación progesterona : estrógenos carece de base experimental suficiente.

9.4 Oxitocina

La utilización de infusiones intravenosas de oxitocina para provocar el parto en la mujer ha conducido a la hipótesis de que éste se inicia mediante la liberación fisiológica de oxitocina, que ocurre como fenómeno normal del proceso del parto. Las valoraciones biológicas no han permitido determinar ninguna modificación en la concentración plasmática de oxitocinas ni antes del parto ni durante las primeras fases de éste ; pero estas técnicas de valoración no permiten observar variaciones de muy pequeña cuantía y aún no se han aplicado al estudio de este problema los procedimientos radioinmunológicos para valorar la oxitocina en la sangre. Así, pues, aún no está demostrado que el aumento de secreción de oxitocinas sea un factor importante para desencadenar el parto. La infusión de etanol inhibe la actividad uterina durante el embarazo y se piensa que esta acción se debe a una inhibición de la secreción hipofisaria de oxitocina ; sin embargo, se ha observado que el etanol también puede actuar sobre el

¹ Pinto, R. M. y col. (1967) *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **98**, 540.

miometrio, pese a que la infusión de este producto no parece influir sobre la reacción del miometrio a la oxitocina en el periodo inmediatamente posterior al parto.

La oxitocinasa, enzima inespecífica, aumenta durante el embarazo pero no se ha observado que su actividad disminuya antes del parto. Por consiguiente, tampoco puede considerarse que el desencadenamiento del parto esté relacionado con la presencia de una alta concentración sanguínea de oxitocina circulante consecutiva a una reducción de la actividad de la oxitocinasa.

9.5 Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina) tiene una poderosa acción oxitócica sobre el útero. La serotonina se halla en la placenta durante todo el embarazo. En el líquido amniótico se encuentra un metabolito biológicamente inactivo de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético, en concentraciones que van aumentando según avanza la gestación. La placenta posee además una enzima, la monoamino-oxidasa (MAO) que transforma la serotonina en ácido 5-hidroxiindolacético. La actividad de esta enzima en la placenta y en el líquido amniótico disminuye progresivamente durante el embarazo. La inyección en el saco amniótico de clorhidrato de pargilina, un inhibidor de la MAO, provoca el aborto, pero aún no se sabe si tienen este mismo efecto otros inhibidores de la MAO. Aunque a medida que avanza el embarazo, en diversas localizaciones intrauterinas se hallan concentraciones crecientes de serotonina, nada demuestra que esta hormona influya de manera importante para desencadenar el parto en la mujer.

9.6 Prostaglandinas

La administración de la prostaglandinas $\text{PGF}_{2\alpha}$ y PGE_2 a embarazadas ha demostrado que estos productos tienen una poderosa acción estimulante del miometrio y que pueden provocar el aborto durante los dos primeros trimestres, y el parto cuando se aproxima el final de la gestación. Se han hallado $\text{PGF}_{2\alpha}$ y PGE_2 en el plasma, en el líquido amniótico y en la caduca de la mujer durante el parto, pero no se sabe si actúan directamente desencadenando el parto. Queda por determinar si la presencia de $\text{PGF}_{2\alpha}$ y PGE_2 durante el parto es la causa o el efecto de la actividad uterina.

9.7 Regulación fetal del parto

La prolongación del embarazo que a veces se observa en casos de fetos anencefálicos o con otras anomalías del tallo encefálico y de la hipófisis indica que el feto humano puede intervenir en la regulación del parto. Sin embargo, no existe ninguna prueba directa de esa intervención y para demostrar más claramente su existencia convendría recurrir a la experimentación animal.

En la oveja normal a término la progesterona plasmática disminuye antes que se inicie el parto. La excreción urinaria de estrógenos aumenta durante la gestación y en la última semana se duplica el tamaño de las suprarrenales del feto. La concentración de hidrocortisona aumenta en éste, pero no en la madre. La hipofisectomía del feto, la sección del tallo pituitario y la adrenalectomía total prolongan la gestación, el parto no se desencadena y la gestación prolongada termina por la muerte del feto. Si se administra ACTH al feto de la oveja, las suprarrenales de éste aumentan de volumen y cuando alcanzan el tamaño de las glándulas a término, sobreviene el parto. El mismo resultado puede obtenerse durante la segunda mitad de la gestación administrando glucocorticoides al feto. Si se le administra ACTH, se reproducen los procesos observados en la oveja a término : disminuye la concentración plasmática de progesterona y aumenta la concentración de hidrocortisona en el feto. Si se procede a la infusión de ACTH o de glucocorticoides al feto y, mediante la administración de progesterona, ésta se mantiene a una concentración elevada en la madre, esa alta concentración plasmática no bloquea la acción de la ACTH ni la de los esteroides. Así, pues, está claro que en la oveja preñada el feto proporciona el estímulo necesario para desencadenar los procesos que conducen al parto y que esta actividad es posible incluso sin que previamente disminuyan las concentraciones plasmáticas de progesterona en la madre. Por el momento, todos estos datos no se pueden extrapolar al género humano, pero es de esperar que el conocimiento detallado de los mecanismos que desencadenan el parto en una determinada especie, como la oveja, proporcione informaciones básicas útiles para estudiar el comienzo del trabajo de parto en la mujer.

10. HORMONOLOGIA DEL EMBARAZO PATOLOGICO

Durante el embarazo se modifican las concentraciones hormonales y lo mismo sucede con la incidencia de diversas formas de patología endocrina. Por consiguiente, parece lógico examinar las gestaciones patológicas en función del periodo en que se encuentran. A este respecto, existe una división natural entre la patología del comienzo de la gestación (el aborto espontáneo principalmente) y las enfermedades obstétricas del final del embarazo.

10.1 Factores endocrinos del aborto espontáneo

Hay pruebas cada vez más sólidas de que una proporción considerable de los abortos se debe a un mal desarrollo de la unidad feto-placentaria, y las causas endocrinas han perdido mucha importancia.

Generalmente se consideran las causas endocrinas del aborto temprano en función de una insuficiencia ovárica o trofoblástica. Ya se ha indicado la parte que desempeña el cuerpo lúteo en la implantación o durante las primeras semanas del embarazo, pero es poco probable que la insuficiencia ovárica sea un elemento importante después de 6 u 8 semanas de gestación, puesto que en ese periodo es posible extirpar los ovarios sin provocar un aborto. Poco es lo que se sabe sobre la acción hormonal en el aborto muy precoz, por lo cual es difícil evaluar la importancia etiológica de la insuficiencia luteínica. Algunos datos indican que la actividad funcional del cuerpo lúteo se refleja muy bien en su producción de 17α -hidroxiprogesterona; si esto se confirma, la valoración de este esteroide en la sangre o de su metabolito, el pregnandiol, en la orina, permitirá conocer bien la función del cuerpo lúteo al comenzar el embarazo. En relación con el aborto, también puede ser interesante evaluar las concentraciones de HCS en el suero.

No se conoce la posible importancia etiológica de un defecto de la esteroidogénesis trofoblástica, sobre todo de la progesterona. El aborto se acompaña de una disminución de la concentración sanguínea de progesterona y de la excreción urinaria de pregnandiol, pero todo parece indicar que se trata más bien de una consecuencia, que de la causa del aborto. Los ensayos terapéuticos realizados debidamente con progestógenos sintéticos no confirman la teoría de que el tratamiento sustitutivo sea eficaz.

Las investigaciones realizadas en la URSS señalan que cierta proporción de abortos podrían estar relacionados con un defecto de la función suprarrenal. Convendría estudiar más a fondo las concentraciones de esteroideos suprarrenales en embarazadas con antecedentes de abortos repetidos y, teniendo en cuenta las observaciones rusas, se recomienda emprender ensayos de tratamiento a base de corticosteroides, con doble anonimato.

10.2 Tratamiento endocrino del aborto espontáneo

El tratamiento del aborto debe corresponder a su causa. Si se acepta que la insuficiencia endocrina sólo produce una proporción muy pequeña del total de abortos, casi no tiene fundamento lógico la terapéutica hormonal de sustitución. Sin embargo, se ha considerado que de todas formas conviene tratar con hormonas a todas las mujeres amenazadas de aborto, con la esperanza de prevenir los pocos casos de etiología endocrina, pero ese argumento no es científicamente aceptable.

El tratamiento endocrino más extendido es el de sustitución con progesterona o con progestógenos sintéticos activos por vía oral. El optimismo inicial sobre su eficacia no se ha justificado en los ulteriores ensayos realizados con doble anonimato.

Mucho menos a menudo se ha ensayado el tratamiento con gonadotrofina coriónica. Ciertos datos parecen indicar que esta hormona puede esti-

mular la función lútea después de una ovulación artificialmente provocada y esta observación podría justificar el empleo de la gonadotrofina coriónica en los primeros momentos de la amenaza de aborto o del aborto habitual. Lógicamente, ese tratamiento tendría que iniciarse pocos días después de la primera suspensión menstrual y, por consiguiente, rara vez habrá pacientes adecuadas.

Algunas veces se ha ensayado el tratamiento con estrógenos en diversas formas de aborto, pero no se ha obtenido ninguna prueba objetiva de su eficacia. Puede ser interesante la terapéutica con corticosteroides de casos muy concretos en los que se demuestra la existencia de una insuficiencia suprarrenal relativa, pero cabe preguntarse si es prudente administrar esos esteroides a una embarazada. Sin embargo, muchas gestantes han sido tratadas con diversos esteroides suprarrenales sin que se haya podido demostrar que perjudiquen a la madre o al niño.

10.3 Enfermedades obstétricas al final del embarazo

Las valoraciones hormonales pueden ser muy útiles en ciertas enfermedades obstétricas y menos útiles en otras. Por consiguiente, antes de intentar evaluar el interés de la valoración de una determinada hormona, será necesario clasificar las enfermedades obstétricas en categorías bien precisas; no basta con distribuir las enfermedades en grandes grupos como, por ejemplo, la toxemia preecláptica o el embarazo con diabetes. La preeclampsia ofrece diversas manifestaciones y las concentraciones de hormonas pueden variar en consecuencia. También el embarazo con diabetes puede presentar formas múltiples, en cada una de las cuales las concentraciones hormonales pueden ser diferentes. Será necesario estudiar con el máximo cuidado los efectos del tratamiento sobre esas concentraciones.

Las valoraciones hormonales pueden ser muy útiles en casos de retraso del crecimiento fetal, aunque probablemente ese retraso abarca diversas categorías etiológicas. En general se considera que lo más útil para el diagnóstico y el tratamiento de este proceso es la valoración de la excreción urinaria de estriol. Las concentraciones hormonales son más variables en la toxemia preecláptica. Las valoraciones del estriol urinario constituyen probablemente el método más seguro de vigilancia endocrina, pero también pueden ser útiles las valoraciones de pregnandiol, ya que en este proceso es predominante el elemento placentario. En la toxemia preecláptica grave suele haber altas concentraciones de gonadotrofina coriónica, pero es sumamente indefinida la zona que separa los valores normales de los patológicos. Aunque la concentración de aldosterona es inferior a la normal, su valoración no parece ser muy útil para apreciar la función feto-placentaria. La valoración de HCS puede ser importante en los procesos patológicos complicados con hipertensión materna grave.

Es discutible la utilidad de las valoraciones hormonales en el embarazo complicado con diabetes. Aunque muchos clínicos consideran útil la valoración de estriol urinario en este proceso, es poco probable que los efectos sobre la excreción de estriol sean los mismos en una mujer con diabetes mal tratada, acompañada de toxemia, con feto y placenta pequeños, que en otra mujer con diabetes del embarazo y feto de gran tamaño.

En la embarazada con incompatibilidad Rh, es muy frecuente que la excreción de estriol y de pregnandiol no corresponda al estado de feto; la observación de concentraciones elevadas puede dar una falsa seguridad, pero el hallazgo de concentraciones persistentemente bajas contribuye a veces a descubrir una grave afección del feto. Como las valoraciones de esteroides no han resultado útiles, se han ensayado las valoraciones de HCS y HCG, pero sin mucho éxito. La determinación de esas dos hormonas sigue siendo útil sobre todo en la mola y en el corioepitelioma.

10.4 Tratamiento hormonal de las enfermedades obstétricas

Se ha preconizado el tratamiento de la toxemia preecláptica con preparaciones como el estilbestrol, pero no se ha adoptado ampliamente. Suele considerarse que los cambios de concentración hormonal en las enfermedades obstétricas son consecuencia y no causa de éstas. Por ahora la hormonoterapia de sustitución no ha resultado útil.

10.5 Investigaciones futuras sobre hormonología del embarazo patológico

Ya se cuenta con métodos para valorar con precisión hormonas en diversos líquidos biológicos aparte de la orina, pero aún no se sabe hasta qué punto pueden ser útiles estas valoraciones en sangre o líquido amniótico. Si puede demostrarse que las concentraciones hormonales en esos líquidos reflejan el estado del feto, esas valoraciones pueden remplazar en gran parte a los actuales métodos en orina. Apenas se han estudiado las pruebas dinámicas, como la conversión de los esteroides precursores en estriol por la unidad feto-placentaria, que en el porvenir pueden adquirir gran importancia. Lo mismo podría decirse de la titulación de hormonas esteroides de origen exclusivamente fetal.

11. RECOMENDACIONES

El Grupo Científico recomienda que se intensifique el estudio de los problemas siguientes :

Endocrinología de la ovoimplantación

1) Procesos fisiológicos, endocrinos y bioquímicos que preceden y acompañan a la implantación, y especialmente la naturaleza de la señal

que determina la persistencia de la función del cuerpo lúteo en presencia de un huevo fecundado.

2) Consecuencias de la implantación precoz o tardía y causas del aborto muy temprano.

3) Inhibición de la implantación como medio de regular la fecundidad y especialmente mecanismo de acción de las sustancias que directa o indirectamente ejercen ese efecto.

4) Importancia relativa del cuerpo lúteo y de la unidad feto-placentaria como productores de esteroides durante los primeros periodos del embarazo.

5) Valoración de las prostaglandinas y su posible función en la implantación y al comenzar el embarazo.

Hormonas no esteroides de la placenta humana

1) Determinación de HCS en el plasma como índice de la función placentaria en embarazos normales y patológicos.

2) Factores que intervienen en la regulación de la biosíntesis de HCS y de HCG.

3) Acción de la HCS y de otras sustancias sobre la regulación del crecimiento fetal y de las alteraciones metabólicas maternas.

Esteroidogénesis en la unidad feto-placentaria

1) Regulación de la síntesis de los esteroides por las hormonas tróficas y por los esteroides elaborados en la unidad feto-placentaria.

2) Efecto de los esteroides elaborados en la unidad feto-placentaria sobre el crecimiento fetal.

3) Maduración en el feto de los sistemas enzimáticos que intervienen en la esteroidogénesis.

4) Importancia cuantitativa de los diversos órganos fetales, especialmente de las gónadas y las suprarrenales, en la elaboración de esteroides.

5) Efectos de los esteroides elaborados en el feto sobre el desarrollo del encéfalo fetal y de la tolerancia inmunológica.

6) Parte que desempeñan las hormonas fetales en la modificación de la esteroidogénesis placentaria.

7) Factores que regulan el paso a través de la placenta de los esteroides y sus conjugados, y cantidades relativas de hormonas segregadas por la placenta hacia la madre y el feto.

8) Determinación de la excreción de esteroides en el recién nacido con el fin de obtener informaciones más completas sobre la esteroidogénesis fetal en los últimos periodos del embarazo.

9) Actividad biológica y metabólica de ciertos esteroides predominantemente fetales, por lo que respecta a sus actividades hormonales y a otras actividades biológicas.

Importancia de los esteroides plasmáticos y urinarios para la viabilidad fetal

1) Empleo de los esteroides de origen exclusivamente fetal y de otros metabolitos como indicadores de la viabilidad fetal.

2) Bioquímica de la placenta y, en especial, biosíntesis de sustancias distintas de los esteroides y efectos de los estados patológicos sobre la bioquímica placentaria.

3) Modificaciones hormonales al comenzar el embarazo.

4) Funciones de transporte de la placenta.

Catecolaminas en el embarazo

1) Desarrollo de métodos más específicos y sensibles de valorar catecolaminas, que permitan determinar más claramente la función de éstas en es embarazo normal y patológico.

2) Funciones de los precursores de las catecolaminas, como la DOPA, y de los metabolitos de la catecolamina.

3) Aplicación clínica de nuevos productos para inhibir el parto prematuro.

Renina, hipertensina y aldosterona en el embarazo

1) Función de la HCS como estimulante de la secreción de aldosterona. Además, se necesitan más datos para determinar si la hipertensina II sola puede provocar las modificaciones de la secreción de aldosterona que se observan durante el embarazo.

2) Causas de variación de las concentraciones de aldosterona durante el embarazo.

3) Función de la renina que se halla en el útero y en la placenta.

4) Valoración bajo control de las concentraciones de renina, hipertensina y aldosterona en toxemias gravídicas clasificadas minuciosamente.

Relaciones hormonales recíprocas durante el embarazo

1) Identificación de las etapas en que se sitúa la limitación de la biosíntesis de esteroides fetales y placentarios.

2) Aplicación de los nuevos métodos de valoración de esteroides mediante fijación proteínica al estudio del embarazo normal y de las modificaciones que sobrevienen en los embarazos patológicos.

3) Concentraciones de esteroides en el embarazo normal y patológico, con especial atención a mejorar el plan de experiencias y el examen crítico de los resultados.

Endocrinología del parto

1) Utilización de primates superiores en los estudios del parto.

2) Biosíntesis fetal de corticosteroides al final del embarazo y posibles funciones de otras señales feto-placentarias.

3) Elaboración de nuevos métodos para valorar prostaglandinas y oxitocina, y estudio de sus funciones en el parto.

4) Metabolismo de las hormonas en el miometrio y en el endometrio en relación con el parto.

5) Aplicación de los nuevos métodos de valoración de esteroides por fijación proteínica para el estudio experimental del parto en animales.

6) Factores relacionados con la maduración de los órganos fetales.

Endocrinología del embarazo patológico

El Grupo considera que debiera convocarse una nueva reunión de expertos para examinar los conocimientos actuales sobre las modificaciones hormonales en el embarazo patológico y determinar las investigaciones que es necesario proseguir en este dominio.

Anexo

**NOMBRES COMUNES Y DENOMINACIONES QUIMICAS
DE LOS ESTEROIDES MENCIONADOS EN EL INFORME**

estetrol	estra-1,3,5(10)-trien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol
11-dehidro-17 α -hidroxi-estradiol	estra-1,3,5(10),11-tetraen-3,17 α -diol
estrona	3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona
estradiol	estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
estriol	estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α ,17 β -triol
dehidroepiandrosterona	3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona
16 α -hidroxi dehidroepiandrosterona	3 β -16 α -dihidroxiandrost-5-en-17-ona
androstenediona	androst-4-ene-3,17-diona
testosterona	17 β -hidroxiandrost-4-en-3-ona
sulfato de testosterona	sulfato de 3-cetoandrost-4-ene-17 β -ilo
sulfato de dehidroepiandrosterona	sulfato de 17-cetoandrost-5-ene-3 β -ilo
sulfato de 16 α -hidroxi dehidroepiandrosterona	sulfato de 16 α -hidroxi-17-cetoandrost-5-ene-3 β -ilo
progesterona	pregn-4-ene-3,20-diona
pregnenolona	3- β -hidroxipregn-5-en-20-ona
pregnandiol	5- β -pregnan-3 α ,20 α -diol
15 α -hidroxiprogesteron	15 α -hidroxipregn-4-ene-3,20-diona
16 α -hidroxiprogesteron	16 α -hidroxipregn-4-ene-3,20-diona
17 α -hidroxiprogesteron	17 α -hidroxipregn-4-ene-3,20-diona
17 α -hidroxipregnenolona	3 β ,17 α -dihroxipregn-5-en-20-ona
desoxicorticosterona	21-hidroxipregn-4-ene-3,20-diona
corticosterona	11 β ,21-dihroxipregn-4-ene-3,20-diona
aldosterona	11 β ,21-dihdroxi-3,20-dicetopregn-4-ene-18-al
hidrocortisona	11 β ,17 α ,21-trihdroxipregn-4-ene-3,20-diona
18-hidroxidesoxicorticosterona	18,21-dihdroxipregn-4-ene-3,20-diona
18-hidroxicorticosterona	11 β ,18,21-trihdroxipregn-4-ene-3,20-diona
sulfato de corticosterona	sulfato de 11 β -hidroxi-3,20-dicetopregn-4-ene-21-ilo
sulfato de hidrocortisona	sulfato de 11 β -17 α -dihdroxi-3,20-dicetopregn-4-ene-21-ilo
pregnantriol	5 β -pregnan-3 α ,17 α -20 α -triol