

Endocrinología de la Placenta

*Dr. Herman Montvelisky Karolicki**

Los cambios endócrinos que sufre el organismo de la mujer durante el embarazo, parto, puerperio y lactancia son de los aspectos médicos más investigados en la Endocrinología Obstétrica en los últimos años.

El concepto de Unidad Feto-Placentaria; las nuevas técnicas de radioinmunoanálisis; la aplicación clínica de las determinaciones hormonales, en la valoración de la función feto-placentaria, etc., han determinado un gran avance en el estudio de la endocrinología del embarazo.

El embarazo, al menos hormonalmente, es una asociación; el nuevo individuo más que un parásito o un pasajero, desempeña un papel esencial en la maquinaria endócrina necesaria para mantener el embarazo (17).

Metabolismo de la placenta

El establecer una superficie de intercambio para gases y nutrientes es sólo una de las funciones de la placenta.

El trofoblasto sintetiza y almacena glucógeno, el que con estímulo apropiado puede romperse y liberar glucosa para las necesidades energéticas. Tiene la capacidad de incorporar ácidos grasos y los carbonos de la glucosa en triglicéridos placentarios, que le sirven como almacén de energía (16).

Sin embargo, desde el punto de vista endocrinológico, la placenta, hasta donde sabemos, tiene la capacidad de sintetizar dos clases de hormonas:

1. Modifica precursores esteroideos para formar grandes cantidades de estrógenos y progesterona.
2. Hormonas proteicas: gonadotrofina coriónica humana, somatotrofina coriónica, y tirotrófina coriónica humana.

Síntesis de hormonas esteroideas

Se ha documentado que la placenta humana posee las enzimas necesarias para la conversión de acetato a colesterol *in vitro*, sin embargo esto lo realiza en poca cantidad, ya que *in vivo* usa el colesterol materno para sintetizar progesterona.

La ausencia casi completa de 16 y 17 hidroxilasa y de C-17-20 desmolasa hace imposible la conversión de 21 esteroides a 19, por lo tanto la placenta no puede convertir cantidades importantes de progesterona a androstenediona o pregnenolona a dehidroepiandrosterona. Conviene recordar que todas las glándulas productoras de hormonas esteroideas son capaces de realizar esta conversión elemental. Sin embargo los andrógenos y estrógenos se encuentran en la placenta, lo que requirió una explicación, que se obtuvo con la teoría emitida por Diczfalucsy hace más de 17 años, de la Unidad Feto-Placentaria (1). Esto explicaría

*Sección de Ginecología y Obstetricia, Cátedra de Ginecología. Hospital San Juan de Dios.

cómo la placenta a pesar de ser un órgano productor incompleto de esteroides, por la carencia de las enzimas señaladas, logra a través de una relación íntima entre madre, placenta y feto, que se produzcan estas hormonas que de otra manera no se sintetizarían.

1. Progesterona

Aunque el cuerpo lúteo forma gran parte, si no toda la progesterona durante las primeras semanas del embarazo, sin embargo apenas el trofoblasto se implanta, inicia su producción creciente.

El colesterol materno es metabolizado a pregnenolona y progesterona y su producción llega a ser del rango de 250 a 450 mg/día al final del embarazo y los niveles circulatorios son de 130 mg/ml. aproximadamente.

La progesterona es metabolizada a pregnandioliol, en gran parte por el hígado materno. Se estima que casi la mitad de la progesterona producida por la placenta llega al feto, el que la metaboliza en el hígado y la suprarenal, formando 20α dihidroprogesterona y pregnandioliol que a su vez le sirve como precursor de glucocorticoides, mineralcorticoides ó 20α hidroxiprogesterona, que llega a la placenta y es reutilizada para producir progesterona.

A diferencia de los estrógenos, la progesterona es producida en la placenta a partir de acetato-colesterol, por lo que la concentración de la misma es un reflejo de la función placentaria, independientemente del feto, por supuesto que una placenta insuficiente no es capaz de mantener el feto y una baja de pregnandioliol es semejante a la baja de estriol.

La razón de esta producción tan elevada en el embarazo no es clara, se ha dicho que mantiene al útero en estado de quietud o inhibición. Süteri (11) propone que es la hormona esencial del embarazo en los mamíferos, por su habilidad para inhibir la respuesta inmunitaria, a través de la respuesta celular mediada por los linfocitos T y lo ha corroborado inhibiendo el rechazo de cuerpos extraños implantados en el útero de roedores, a los que se les ha administrado simultáneamente grandes cantidades de progesterona. Supone que las altas concentraciones uterinas de progesterona pueden bloquear la respuesta inmunitaria a los

antígenos extraños y puede ser el instrumento que le confiere el privilegio inmunológico al útero.

Lo que está ampliamente corroborado es el papel obligatorio que tiene la progesterona y que su deficiencia lleva a fallas de implantación, aborto o reabsorción del producto de la concepción (7).

Se ha dicho que los niveles de progesterona descienden antes del parto y que este podría ser uno de los mecanismos que desencadenen el mismo, sin embargo en estudios recientes de cuantificación de progesterona por radio-inmunoanálisis durante el embarazo y parto, no se ha documentado este descenso.

2. Estrógenos

El mayor precursor androgénico en la formación placentaria de estrógenos es el sulfato de dehidroepiandrosterona, que proviene fundamentalmente de la zona fetal de la suprarenal del feto. La placenta tiene abundancia de sulfatasas por lo que el sulfato de dehidroepiandrosterona es rápidamente convertido a dehidroepiandrosterona libre y luego a androstenediona, testosterona y finalmente estrona y estradiol. Sin embargo en el embarazo, el estrógeno que más se produce, cosa que no ocurre en la mujer no gestante es el estriol.

El estriol tiene un grupo hidroxilo en la posición 16 y comprende más del 90% del estrógeno que se elimina por la orina de la mujer embarazada. Su concentración aumenta conforme avanza el embarazo, en la semana 16 es de 2 mg/24 horas y llega a ser de 35 a 45 mg/24 horas en el embarazo a término; los niveles circulantes al final de la gestación son de 8 a 13 ng/100ml muy poco de este estriol proviene de la conversión de estrona a estradiol. Esta producción estrogénica es el ejemplo más preciso que se tiene de la relación feto-placenta, ya que la placenta toma los precursores que son producidos por el feto y con estos produce sus propias hormonas.

El aspecto funcional del estriol ha causado mucha especulación. Su capacidad estrogénica es muy débil (0.01 del estradiol y 0.1 de la estrona). Tiene únicamente gran capacidad de aumentar el flujo útero-placentario; Resnick (8) opina que ésta es la función primaria de las grandes cantidades de estriol

producidas cada día y que lo favorece el poco poder estrogénico en otros órganos. Resnick (9) ha demostrado que este aumento del flujo es a través de la estimulación de las prostanglandinas.

En la actualidad se le ha dado gran importancia a la determinación seriada de estriol en los embarazos de alto riesgo, ya que, como se ha mencionado, su producción creciente guarda estrecha relación con el bienestar del feto y la placenta; sin embargo es de hacer notar que su valor diagnóstico no es absoluto y que debe unirse con otros parámetros para analizar la evolución del embarazo; autores como Pritchard y Taylor (13) consideran que las determinaciones de estriol urinario o plasmático tienen poco valor durante el manejo de embarazos patológicos. Los niveles pueden estar bajos en anencefalia, retardo del crecimiento intrauterino, preeclampsia, etc.; debe insistirse en que por lo expuesto previamente, una determinación única de estriol no tiene ningún valor diagnóstico ni pronóstico.

3. Corticoesteroides

No hay evidencia de que la placenta sintetice gluco o mineralocorticoides. En pacientes embarazadas con Enfermedad de Addison, si la terapia se suspende desaparecen los 17 hidroxycorticoesteroides urinarios.

La concentración de cortisol en la madre aumenta 2 a 3 veces durante el embarazo, pero esto se explica por aumento en la capacidad de fijación del cortisol durante el mismo y que la producción de cortisol materno aumenta por sí durante el embarazo. La aldosterona aumenta de 2 a 5 veces en la embarazada, esto es un reflejo del aumento del sistema renina-angiotensina, que se observa durante la gestación.

SINTESIS DE HORMONAS PROTEICAS

1. Gonadotrofina Coriónica Humana

Ascheim y Zondek en 1927 descubrieron una hormona en la orina de mujeres embarazadas, inicialmente pensaron que era de origen hipofisario, luego se encontró que provenía de la placenta, se le dió el nombre de gonadotrofina coriónica (HCG).

La HCG tiene un peso molecular de 36.000 a 40.000; es de estructura muy

semejante a la LH hipofisaria (10). Estudios inmunoquímicos han demostrado que se produce en el sincitiotrofoblasto y no en el citotrofoblasto como se pensó. Es elaborada por todos los tipos de tejido trofoblástico, incluyendo mola y coriocarcinoma.

Se compone de dos subunidades: α que es muy semejante a todas las α de las glucoproteínas y la β que le confiere su especificidad. En el cultivo placentario in vitro únicamente se obtiene la subunidad α y no la HCG completa, no la fracción β (3), por lo que se ha dicho que la subunidad β es el factor limitante en la síntesis de la hormona total.

Entre los días quinto a octavo de la fecundación se comienza a apreciar la aparición de HCG, con un nivel máximo a los 60 días y luego valores más o menos constantes durante el resto del embarazo (15).

Hay varios métodos de cuantificación: biológicos, inmunológicos y el más reciente a través de receptores celulares. La vida media es de 32 a 37 horas, mucho más larga que la de otras hormonas proteicas, la que se mide en minutos.

Su aspecto funcional está muy dudoso; en otras especies está comprobada su capacidad luteotrófica. Yen (15) ha encontrado que regula la producción esteroidea del sulfato de dehidroespandrosterona en la zona fetal de la suprarenal del feto. Teasdale (14) encuentra que la HCG juega un papel importante en la inmunosupresión para prevenir el rechazo del injerto fetal en el receptor materno; esto al igual que la progesterona ya descrita.

Taliadouros (12) y Nisula (6) han demostrado la capacidad estimulante tiroidea de la HCG, que ayudaría a explicar el aumento de la actividad de esta glándula en la madre, durante el embarazo. Finalmente se ha especulado que la HCG tiene efecto regulatorio en la esteroidogénesis de la placenta.

2. Somatotrofina Coriónica Humana

Fue descubierta por Josimovich y Mac Laren (5) a principios de 1962, inicialmente se llamó Lactógeno Placentaria porque tenía la capacidad de estimular la producción de leche en las conejas (en el humano la propiedad lactogénica está en duda). Recientemente se decidió que el

nombre correcto de esta hormona debe ser Somatotrofina Coriónica Humana, por su semejanza estructural y funcional con la Hormona de Crecimiento.

Se sintetiza en el sinciotrofoblasto; se le encuentra tanto en el suero como orina de mujeres con embarazos normales o patológicos (mola, coriocarcinoma) y en hombres con coriocarcinoma testicular.

Se detecta unas pocas semanas después de la implantación, va en aumento durante todo el embarazo y éste está en relación directa con la cantidad de tejido placentario existente. Una placenta a término sintetiza de 1 a 2 grs de somatotrofina por día, esto representa el 80% de todas las hormonas proteicas secretadas por la placenta en 24 horas (2); se considera que una mujer secreta más somatotrofina coriónica en el último mes del embarazo que insulina en toda su vida.

Es metabolizada rápidamente y no se detecta después del primer día post parto; tiene una vida media de 9 a 15 minutos.

Está constituida por 191 aminoácidos y un peso molecular de 22.200.

Tiene 96% de semejanza con la Hormona de Crecimiento y la Prolactina. En algunos aspectos su actividad es semejante a estas hormonas, es así como actúa a nivel del cartílago, inhibe la captación de glucosa periférica y estimula la liberación de insulina, aumenta el nivel de ácidos grasos libres en plasma, sin embargo, la actividad somatotrófica es de sólo 3% o menos que la de la Hormona de Crecimiento, por lo que Josimovich ha sugerido que la Somatotrofina potencia la acción de la Hormona de Crecimiento más que tener una acción somatotrófica propia. En el humano no se ha encontrado la actividad prolactínica que tiene en otros mamíferos. Grumbach y Kaplan (15) han propuesto que su efecto metabólico es en la madre para asegurar la demanda nutricional del feto, lo que la convierte en la hormona del crecimiento fetal durante el embarazo.

3. Tirotrófina Coriónica Humana

Hennen en 1969 (4) reportó haber aislado una hormona proteica inmunológicamente similar a la TSH hipofisaria, producida en la placenta; se cree que tiene actividades fisicoquímicas y algunas hormonales semejantes a

TSH. Es una glucoproteína de peso aproximado a los 30.000. Ha mostrado tener la capacidad de aumentar la secreción de hormonas tiroideas y ser neutralizada por elementos específicos anti-TSH hipofisario.

Su efecto sobre el tiroides es más importante en épocas tempranas del embarazo y disminuye en los meses siguientes.

Se ha reportado hipertiroidismo en pacientes con mola y otras enfermedades del trofoblasto, sin embargo éste se atribuye más al poder tirotrófico del HCG que de la Tirotrófina Coriónica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- DICZFALUSY, E.: Endocrinology of the foetus, Acta Obstet. Gynecol. Scand 61: Suppl (1) 45, 1962.
- 2.- GUSSECK, D.J.: Role of nucleic acids in regulation of Human Placental Lactogen synthesis. Gynecol. Invest. 8: 162, 1977.
- 3.- HAGEN, C.: Studies on the subunits of human glycoprotein hormones in relation to reproduction, Scand. J.Clin.Lab.Invest. 37: Suppl (148) 10, 1977.
- 4.- HENNEN, G., PIERCE, J.G. FREYCHET, P.: Human Chorionic Thyrotropin: Further characterization and study of its secretion during pregnancy. J.Clin. Endocrinol. Metab. 29: 581, 1969.
- 5.- JOSIMOVICH, J.B.; Mac LAREN, J.A.: Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to Pituitary Growth Hormone. Endocrinology 71: 209, 1962.
- 6.- NISULA, B.C.; KETELSLEGERS, J.M.: Thyroid stimulating activity and Chorionic Gonadotropin. J.Clin.Invest. 54: 494, 1974.
- 7.- REEL, J.R. et al.: Competitive progesterone antagonists: receptor binding and biologic activity of testosterone and 19-nortestosterone derivatives. Fertility and Sterility 31: 552, 1979.
- 8.- RESNICK, R., KILLAM, A.P. BATTAGLIA, F.C., MAKOWSKI, E.L., MESCHIA G.: The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. Endocrinology 94:1192, 1974.
- 9.- RESNICK, R., BRINK, G.W.: Modulating effects of prostaglandins on the uterine vascular bed. Gynecol. Invest. 8: 10, 1977.

- 10.- ROSS, G.T.: Clinical relevance of research on the structure of Human Chorionic Gonadotropin. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 129: 795, 1977.
- 11.- SÜTERI, P.K., FEBRES, F., CLEMENS, L.E., CHANG, R.J., CONDOS, B., STITES, D.: Progesterone and maintenance of pregnancy: is progesterone nature's immunosuppressant? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 286: 384, 1977.
- 12.- TALIADOUROS, G.S., CANFIELD, R.E., NISULA, B.C.: Thyroid stimulating activity of Chorionic Gonadotropin and Luteinizing Hormone. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 47: 855, 1978.
- 13.- TAYLOR, E.S. (ed). *Obstetrical & Gynecological Survey* 34: 18, 1979.
- 14.- TEASDALE, F., ADCOCK, E.W., AUGUST, C.S., BATAGLIA, F.C., NAUGHTON, M.A.: Human chorionic Gonadotropin: inhibitory effect on mixed lymphocyte cultures. *Gynecol.Invest.* 4: 263, 1973.
- 15.- YEN, S.C., JAFFE, R.B.: *Reproductive Endocrinology*, First Edition W.B. Saunders (USA) 1978.
- 16.- VILLE, D.B.: *Human Endocrinology*, First Edition. W.B. Saunders Company (USA), 1975.
- 17.- ZARATE, A., RULL, J.: *Introducción a la Endocrinología*. Primera Edición, Méndez Cervantes (México), 1977.