

11217

# Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios Superiores  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 3  
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

145  
2c)



## EL CORTISOL DURANTE EL EMBARAZO

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL POSTGRADO DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
P R E S E N T A:

**DR. SANTIAGO TORRES HERNANDEZ**

**MEXICO, D. F.**

**1993**

1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## EL CORTISOL DURANTE EL EMBARAZO

### I. ANTECEDENTES:

- a) Bosquejo anatomofisiológico de la Gl-Suprarrenal
- b) Aspectos históricos
- c) Aspectos bioquímicos

### II. ORIGEN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE LOS ESTEROIDES CSR:

- a) Biosíntesis del cortisol
- b) Esteroidogénesis fetal
- c) Transporte del cortisol
- d) Catabolismo del cortisol
- e) Funciones del cortisol
- f) Efectos del cortisol

### III. INFLUENCIA DEL EMBARAZO EN EL ORIGEN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN DEL CORTISOL

### IV. INFLUENCIA DEL CORTISOL EN EL EMBARAZO

### V. ACCIDENTES GESTACIONALES QUE MODIFICAN EL ORIGEN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN DEL CORTISOL:

- a) Modificaciones durante el primer trimestre
  - 1. Mola hidatiforme
  - 2. H M y R
- b) Segundo y tercer trimestre del embarazo
  - 1. Anencefalia
  - 2. Obito
  - 3. Amenaza de parto prematuro o inmaduro
  - 4. Ruptura prematura de membranas
  - 5. Hipertensión y embarazo
  - 6. Madre Rh negativo sensibilizada
  - 7. Diabetes Mellitus y embarazo
- c) Parto y puerperio

### VI. BIBLIOGRAFÍA

## EL CORTISOL DURANTE EL EMBARAZO

### I. ANTECEDENTES:

#### a) Bozquejo anatomofisiológico de la Gl Suprarrenal.

La Gl suprarrenal en el hombre está formada por 2 órganos endócrinos, se encuentra situada en el riñón (en otros animales se sitúa perirrenal) son 2 cuerpos aplanados amarillo dorados que juntos pe san aproximadamente de 10 a 12 gramos en una persona adulta.

Este órgano fue descubierto por Eustaquio en 1563 y su nombre defi nitivo fue dado por Winslow a principios del siglo XVIII.

Anteriormente se pensaba que solo producía adrenalina, pero en — 1921 se comprobó que muchas de sus funciones (algunas vitales) de pendían de la corteza, desde entonces se han aislado paulatinamente sus principios activos y se ha aclarado su papel fisiológico.

La Gl suprarrenal consta de dos partes:

Médula: Proviene del ectodermo, en el adulto está formada por célu las cromafinas, secreta continuamente adrenalina y noradrenalina — por acción tónica de las fibras colinérgicas del simpático (nervios esplácnicos). No cumple un papel vital y su extirpación no lleva a la muerte ni modifica en forma importante las funciones vitales.

Los insultos a la médula suprarrenal, pueden ser tan severos que — prácticamente supriman la función, pero nunca pondrán en peligro — la vida de la paciente (además hay otros sitios aberrantes y fisio lógicos de producción de dichas hormonas sobre todo a nivel para— aórtico y parevertebral.

Los tumores y otras entidades que cursan con hipofunción medular si ponen en peligro la vida, como es el caso del Feocromocitoma u

otros tumores con alta producción de hormonas que pueden llevar a accidentes vasculares cerebrales por crisis hipertensivas agudas, o a la insuficiencia cardíaca.

La corteza tiene origen mesodérmico, es de células epiteliales - llamadas también esponcosas. Durante el desarrollo fetal sufre - una hipertrofia considerable hasta llegar a 10 ó 20 veces su tamaño proporcional con relación a la del adulto; sobre todo a expensas de una zona llamada "fetal" o interna, la cual sufre involución en los últimos meses de la vida fetal, hasta que al año de vida extrauterina desaparece. Los fetos anencefalos, no desarrollan hipertrofia suprarrenal, ello sugiere que la hipófisis participa en esta hipertrofia.

La producción de esteroides suprarrenales depende en forma importante de un control hipotálamo-hipofisiario por medio de un circuito de retroalimentación con los factores liberadores de ACTH y la misma ACTH; a mayores niveles de corticoides, se bloquea la producción de factores liberadores y viceversa, y ante la presencia de un stress se estimula la producción de factores liberadores - aunque haya niveles fisiológicos de corticoides.

La hipofunción de la corteza suprarrenal se denomina Síndrome de Addison cuando es de origen primario, pero puede ser secuela de - proceso hipotálamo-hipofisiario. Puede ser aguda y crónica dependiendo de sus causas, y en su fase aguda pone en peligro la vida.

La hiperfunción corticosuprarrenal se asocia a múltiples padecimientos. Normalmente esta zona secreta cortisol, corticosterona, andrógenos, estrógenos, derivados de la progesterona, aldosterona y compuestos afines. En condiciones patológicas pueden secretar en exceso cualquiera de estas sustancias. En la hiperplasia su-

prarrenal y en los casos de adenoma y adenocarcinoma se produce una diversidad de síndromes que dependen del exceso de secreción de cualquiera de estas hormonas.

En el caso específico del exceso de cortisol e hidrocortisona se produce el síndrome denominado "Cushing" debido a que fue descrito en 1932 por el Dr. Harvey Cushing. Gran cantidad de patologías de origen primario y secundario pueden ocasionar dicho cuadro, consistente en: Basofilia hipofisaria caracterizado por: Obesidad abdominal con extremidades adelgazadas, estrías cutáneas, hirsutismo, amenorrea, osteoporosis, hipertensión y con frecuencia diabetes suprarrenal, como fue descrito por este autor inicialmente.

b) Aspectos históricos del cortisol:

Desde 1655 por reportes de Tomás Addison, se sabe que la corteza suprarrenal es indispensable para la vida. Sus 2 hormonas esenciales son: El cortisol (cortisona) y la aldosterona. La primera proporciona resistencia al stress y conserva la actividad de diversos sistemas enzimáticos. La segunda permite al organismo resistir la falta de sal, todos los demás productos son precursores, subproductos o metabolitos de las sustancias mencionadas.

En 1929 Hensch y colaboradores observaron cuadros de artritis reumatoide que durante el embarazo remitían; hecho que posteriormente dio pauta al tratamiento de dicha enfermedad con corticoides. Este mismo año, Cori y Cori, observaron que la depresión de los niveles de glucosa en sangre era característica de la insuficiencia suprarrenal y posteriormente, Britton y Silvette demostraron que ésta se corregía con extractos corticosuprarrenales.

En 1930 Silvinge y Pfiffner por un lado y Hartman por otro, fueron los primeros en obtener extractos suprarrenales más o menos pu

ros.

Por esta época se aseveró que los corticoides tenían acción en el organismo sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de las proteínas, indicando que la glucosa y el glucógeno que se forman por influencia de la corteza suprarrenal provienen de las proteínas tisulares.

En 1933 Harrap y Col. y Loeb y Col. demostraron que la pérdida renal de sodio era característica de la insuficiencia suprarrenal y que también era corregida con extractos corticosuprarrenales.

Hasta 1942 se habían aislado 28 compuestos cristalinos de la corteza suprarrenal. En 1943 se demostró que 5 de éstos compuestos (entre ellos el cortisol y la cortisona) tenían actividad biológica.

Entonces también surgió la hipótesis de que la producción de esteroides corticosuprarrenales está dada por mecanismo de retroalimentación hipotálamo hipófisis suprarrenal.

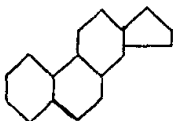
En 1946 Seyle y Col. desarrollaron la teoría de las enfermedades de adaptación, relacionando estas hormonas y el stress.

Fue hasta 1959 en que Fieser y Fieser sintetizaron algunos corticoides, entre ellos el cortisol y la aldosterona; quedó claro desde entonces que el cortisol (hidrocortisona) es el principal glucocorticoide que se produce en la corteza suprarrenal, y que también posee actividad mineralocorticoide.

c) Aspectos bioquímicos:

Las hormonas corticosuprarrenales son esteroides que provienen —

del acetato y su núcleo básico es el ciclopentano perhidrofenantreno.



(CICLOPENTANO PERHIDROFENANTRENO)

Según la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, estos esteroides se clasifican en tres grupos:

**Grupo pregnano:** Son hormonas de 21 carbonos del cual se derivan la pregnolona, progesterona y los corticoides adrenales.

**Androstano:** Esteroides con 19 átomos de carbono del cual se derivan los andrógenos.

**Estrano:** con 18 átomos de carbono; que dan origen a los estrógenos.

La hidroxipregnenolona (17 hidroxil), que corresponde al primer grupo es el precursor del cortisol (Figura I).

Se han aislado aproximadamente 46 esteroides de la corteza suprarrenal; éstos suelen dividirse en dos grupos, (los cuales solo indican su acción predominante).

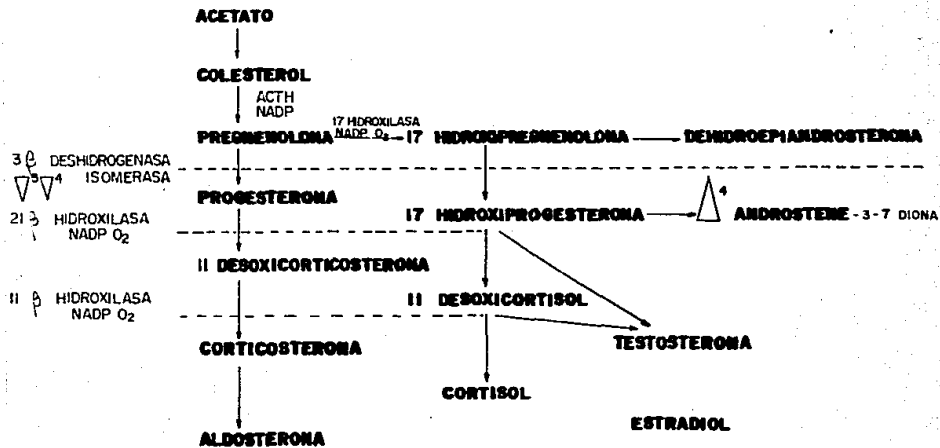
**A: Mineralocorticoides:** como la aldosterona, desoxicorticosterona y compuestos S; que ocasionan retención de Na<sup>2</sup>, Cl, y H<sub>2</sub>O y aumentan la secreción de K y sustancias nitrogenadas.

**B: Glucocorticoides:** Los 2 más importantes secretados en condiciones fisiológicas son: el cortisol y la corticosterona.

La cantidad de cortisol producida en 24 horas oscila entre 20 y 30 mg. y la corticosterona de 3 a 5 mg. aumentando en horas de más ac



SINTESIS DE LOS MINERALOCORTICOIDES, GLUCOCORTICOIDES, ANDROGENOS Y ESTROGENOS



VIA MINERALOCORTICOIDE

VIA GLUCOCORTICOIDE

VIA ANDROGENOS Y ESTROGENOS

TOMADA DEL TRATADO DE ENDOCRINOLOGIA  
DE WILLIAMS PAG. 300.

FIGURA 1

tividad.

Estas sustancias y sus metabolitos se pueden cuantificar en sangre unidas a proteínas y libres en el plasma.

Su excreción se realiza principalmente por riñón después de haber sido conjugada en hígado y transformada en sustancia hidrosoluble, por lo que es posible detectarlos también en orina.

## II. ORIGEN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE LOS ESTEROIDES CORTICOSUPRARRENALES:

### a) Biosíntesis del cortisol:

En la corteza suprarrenal se producen esteroides de 21, 19 y 18 carbonos. El cortisol pertenece a los compuestos de 21 carbonos. Existen artículos como el de Mason y la Monografía descrita por Sweet que explican detalles necesarios para comprender la nomenclatura química de los esteroides. Aquí mencionaremos los nombres comunes como cortisol y cortisona (hidrocortisona), dejando a un lado los químicos descriptivos, como en este caso Delta 4 Pregnano 3, 20 Diona 11 $\beta$ -17, Alfa 21 Triol. (Cortisol).

El colesterol independientemente de que sea de origen dietético o endógeno es el precursor principal de todas las hormonas esteroides.

En estado inactivo las suprarrenales tienen un contenido rico en colesterol, éste a su vez procede del acetato. Se ha reportado formación de esteroides directamente del acetato sin pasar por colesterol pero la principal vía es la anterior.

Por medio de 3 investigaciones fundamentales se ha esclarecido la biosíntesis de los esteroides:

1. Añadiendo precursores marcados en G1 suprarenales aisladas.
2. La incubación de cortes de corteza suprarenal con substratos esteroides marcados.
3. El uso de fracciones celulares, y homogenizados de corteza - suprarenal con la finalidad de aislar enzimas específicas. - (Fig. II)

El colesterol produce pregnenolona que se transforma rápidamente en progesterona que es el precursor inmediato de todas las hormonas corticosuprarenales activas. Se ha demostrado otra vía que conduce a la 17 hidroxipregnenolona.

De los aproximadamente 50 esteroides que se han podido aislar de la corteza suprarenal, sólo unos cuantos son secretados a la corriente sanguínea, el resto son intermediarios o celulares.

Se ha demostrado que la adición de corticotropina al líquido de perfusión aumenta 5 a 10 veces la síntesis de corticoides. En el hombre la excreción de los 17 esterooides aumenta igual con estimulación in vivo con corticotrofina, inicialmente por transformación de colesterol a progesterona.

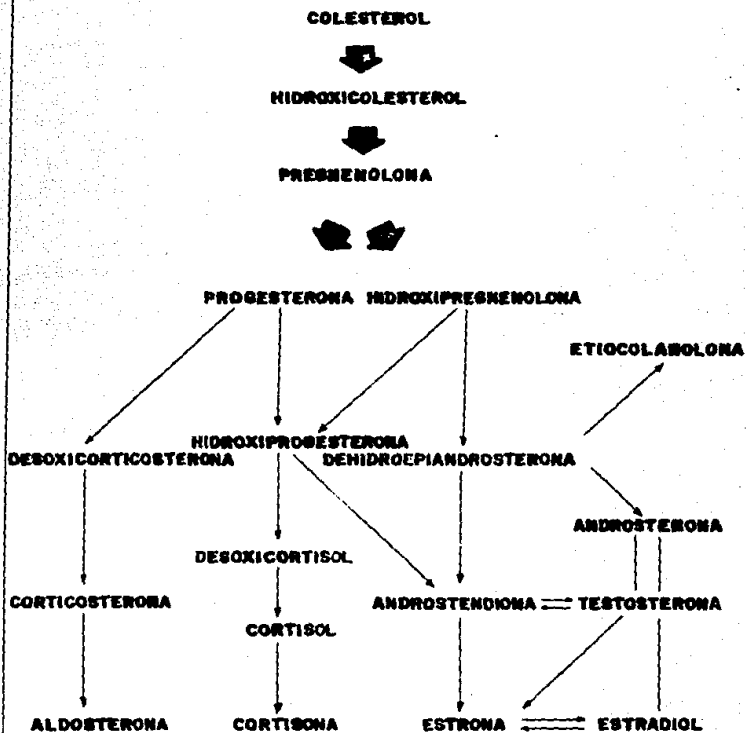
En el hombre la secreción media de cortisol es de 15 a 20 mg., - después de una estimulación aguda con corticotropina se produce un cambio gradual hacia una mayor sec. de cortisol por estimulación crónica como ocurre en las situaciones de stress tanto en los individuos normales como en los enfermos.

Los niveles plasmáticos de cortisol en el humano son de aproximadamente 15 más o menos .4 microgramos por 100 cc.

#### b) Esteroidogénesis fetal:

La G1 suprarenal experimenta un crecimiento constante durante -

## BIOSINTESIS DE CORTICOIDES ACTIVOS



MODIFICADA TOMADO DE LA FISIOLOGIA MEDICA DE HOUSSAY - PAG. 738.

FIGURA 15

todo el desarrollo del feto, este crecimiento es máximo en la porción central de la glándula donde células especiales forman la zona central (fetal).

Al nacer aproximadamente el 80% de las células son todavía "fetales" a los 3 meses, el peso de la Gl se ha reducido a la mitad, y las células fetales se van substituyendo progresivamente por adultas.

La ACTH materna no pasa a la circulación fetal, y es la ACTH fetal la que estimula sus propias suprarrenales. En los monstruos anencefálicos no continúa después de las 20 semanas el desarrollo suprarrenal. Se ha comprobado atrofia suprarrenal en niñas cuyas madres tomaban cantidades elevadas de derivados del cortisol.

A partir de la décima semana parecen existir todas las enzimas necesarias para la formación de cortisol y los compuestos de 19 carbonos.

Hacia el nacimiento, se observa una disminución importante en la producción del cortisol, que probablemente sea contrarrestada con la lentitud de la degradación del mismo que puede estar relacionada en parte con la escasa conjugación del Ac. Glucurónico durante las primeras etapas de la vida.

#### c) Transporte del cortisol:

El cortisol representa aproximadamente el 80% del total de 17 hidrocorticoides que se encuentran en el torrente sanguíneo (cronógenos de Potter-Silver). Aproximadamente la mitad circula como molécula biológicamente activa secretada originalmente por las suprarrenales; el resto circula en forma reducida, como derivado tetrahidro conjugado en C3 con Ac. Glucurónico, y en grado mucho menor como -

sulfato. El cortisol (no conjugado) presente en el plasma esta -  
unido a una proteina llamada globulina fijadora de corticosteroi-  
das (CBG) o transcortina con peso molecular de 52,000, esta pro-  
teina tambien liga fuertemente a la progesterona, lo que puede -  
confundir durante la segunda fase del ciclo menstrual o durante -  
el embarazo con elevación del cortisol.

Otra parte, la cual es la más importante dado que es la activa, -  
se encuentra libre en el plasma.

La globulina Alfa es el principal mecanismo de transporte del cor-  
tisol. Las zonas fijadoras de la CBG quedan saturadas cuando las  
cifras de cortisol del plasma rebasan de 20 a 30 microgramos por  
CC después de alcanzado el punto de saturación, cualquier exceso  
se adhiere laxamente a la albúmina. Quanto mayor es la cantidad  
de cortisol libre circulante mayor es la cantidad excretada por -  
filtración glomerular. Por otra parte diremos que los titulos de  
CBG son muy bajos en el LCR y en el líquido amniótico, en los que  
la mayor parte del cortisol está en forma libre.

El mecanismo CBG asegura un nivel circulatorio de la hormona, y -  
la protege de la reducción y la conjugación.

La formación de CBG se realiza principalmente en el hígado; y au-  
menta mucho cuando se administran estrógenos.

Después del tratamiento con enovulatorios y durante las últimas -  
fases del embarazo, se registran titulos elevado: de cortisol uni-  
do a CBG; por ejemplo cerca del término del embarazo se encuen-  
tran hasta 3 veces elevada la cantidad de cortisol sin que haya -  
datos de hiperfunción suprarrenal puesto que la mayor parte de --  
las hormonas no está disponible para los tejidos.

Por el contrario se ha observado descenso de la actividad de la -  
CBB y de los niveles de cortisol en pacientes con diversas anom-  
alias de las proteínas séricas, como: Hepatitis, Cirrosis, Nefro-  
sis, Enfermedad amiloidea, Mieloma múltiple y en casos de ausen-  
cia congénita familiar de transcortina como rasgo hereditario do-  
minante autosómico.

d) Catabolismo del cortisol:

El cortisol se metaboliza en el hígado; la vida media del corti-  
sol libre en el plasma con cortisol marcado en el C-14 es de apro-  
ximadamente 90 min., aumenta en las disfunciones hepáticas y dis-  
minuye en la tirototoxicosis y otras entidades que aumentan el meta-  
bolismo basal.

En la orina en 24 horas, se encuentra menos del 2% del cortisol -  
libre. Durante el catabolismo de la hormona no se produce ningun-  
a destrucción del anillo esteroide. Parece que varias enfermeda-  
des malignas del sistema linfático degradan el cortisol, y durante  
los últimos años se han observado alteraciones cualitativas de -  
las mezclas de los productos de degradación del cortisol y com-  
puestas afines en enfermos afectados de: Cáncer pulmonar, prostá-  
tico, de mama y otros tumores malignos.

Das horas después de la administración de cortisol marcado se -  
pueda encontrar 2/3 en forma conjugada y 1/3 en forma libre.

El primer paso es la reducción del doble enlace entre C-4 y C-5 ,  
formando dehidrocortisol que es biológicamente inactivo, después  
por reducción del grupo Alfa 3 cetónico se produce el tetrahidro  
cortisol, que se pueda unir al Ac. Glucurónico ó al Ac. sulfúrico.

La unión con Ac. Glucurónico forma una substancia fácilmente soluble en agua que condiciona su excreción rápida mediante simple filtración glomerular, sin reabsorción tubular renal.

La vía metabólica del cortisol, tanto de sus derivados naturales como sintéticos, cobra relieve por el hecho de que en algunos procesos como en la halogenación se prolonga notablemente la vida de los compuestos, retardando la reducción y la inactividad biológica del mismo.

Pondremos algunas diferencias en la vida media de los corticoides las cuales son debidas a las razones especificadas anteriormente:

A: A C T I V O S

<u>Esteroides:</u>	<u>Vida media en minutos</u>
Cortisona	30
Corticosterona	70
Cortisol	90
Prednisona	60
Prednisolona	200
Dexametazona	200

B: I N A C T I V O S

Dihidroocortisol	30
Tetrahidroocortisol	35

Para poderse excretar el cortisol, primero necesita inactivarse - como habíamos mencionado antes; y es eliminado por orina rápidamente. ya sea en forma de tetrahidroocortisol o bien como glucuró-



nido de tetrahidrocortisona correspondiendo estos 2 productos finales aproximadamente al 50% del cortisol.

El método más usado para medir el cortisol es el de Porter Silver que combina la Fenilhidracina con esteroides que tengan cadenas laterales 17-21 dehidro-20-Oeto. En la sangre el cortisol es el único y en orina sus metabolitos (tetrahidrocortisol y tetrahidro cortisona).

Otro método es el de Esteroides Fluorógeno porque el cortisol produce fluorescencia. No es tan específico como el de Porter Silver.

Los metabolitos en orina pueden oxidarse con bismutato; y cuantificarse en 17 cetosteroides.

El promedio diario de excreción de los distintos metabolitos del cortisol es como sigue: (valores en orina):

Tetrahidrocortisol 3 mg.; Tetrahidrocortisona 5 mg.; Tetrahidrocortol y Cortolona 3 mg.; Cortisol libre 80 microgramos; y 11 hidroxil-17 cetosteroides 1 mg. La existencia de 6 hidroxicortisol en la orina es un descubrimiento reciente y que se ha comprobado aumenta en orina de los RN y en las mujeres con edad gestacional avanzada.

El cortisol plasmático es del orden de 8 a 20 microgramos en 100 cc. tomado en reposo entre las 7 y 9 de la mañana y aproximadamente 10% de éste corresponde a cortisol libre.

e) Funciones del cortisol:

Si bien es cierto que la elevación importante del cortisol vista en algunas entidades patológicas, es peligrosa; en la clínica -- pueden emplearse dosis suprafisiológicas en distintas endocrinopatías con hipofunción suprarrenal, en procesos inflamatorios, - alérgicos, etc...

Prácticamente todos los tejidos del cuerpo se afectan con el cortisol. Modifica la actividad de ciertas enzimas, limita la sec. de ACTH y de la hormona estimulante de los melanocitos; acelera el catabolismo de las proteínas y el metabolismo hepático de los aminoácidos; aumenta el apetito y estimula los depósitos de grasa en cara, zona cervical y tronco; retrasa la captación de glucosa por las células musculares; estimula la gluconeogénesis hepática de aminoácidos; piruvato, lactato y bicarbonato; estabiliza los lisosomas y suprime diversos procesos inflamatorios; además estimula cierto número de sistemas de transporte de electrolitos.

El síndrome de Cushing y de Addison dan sus manifestaciones clínicas principalmente por acciones excesivas o pobres de cortisol. (Ver cuadro de principales propiedades de los corticoides suprarrenales).

Cuando menos el 95% de la actividad glucocorticoide de las secreciones suprarrenales se debe al cortisol (nombre farmacológico - Hidrocortisona), tiene un parecido a la cortisona (primer esteroide producido sintéticamente en escala suficiente para usarlo terapéuticamente y que solo difiere del anterior en su grupo 11 Ceto en vez de 11 Beta); ésta no es activa por sí sola, necesita convertirse en cortisol en el organismo.

f) Efectos del cortisol:

1. Sobre el sistema cardiovascular:

Puede mantener el sodio y el volumen circulante en ausencia de -  
hormonas corticoadrenales pero sólo a dosis altas; puede au-  
mentar la T.A. por involucrarse en la formación de Angiotensinóge-  
no. Sensibiliza las arteriolas para la acción presora de la Nora  
drenalina, por esta razón es útil en el estado de choque, y hace  
que en padecimientos que ya no tienen respuesta a la noradrenali-  
na, eleve nuevamente su T.A.

Su uso prolongado se acompaña de una tendencia a la aterosclero-  
sis, siendo ésta una de las principales causas de muerte en el -  
síndrome de Cushing.

2. Metabolismo Óseo:

Impide el desarrollo del cartilago y provoca adelgazamiento del -  
disco epifisiario e interrupción del crecimiento; disminuye los -  
depósitos de calcio y su absorción en intestino por acción de ri-  
validad con la vitamina D. Favorece la pérdida de calcio en ri-  
ñón, ocasionando osteoporosis; lo que hace que no se use como te  
rápútico en forma prolongada.

3. Gastrointestinales:

Incrementa la acidez gástrica, la producción de pepsina y la ten-  
dencia a la úlcera gástrica.

4. Sobre el Sistema Nervioso Central:

Los trastornos psiquiátricos son corrientes tanto por la carencia  
como por el exceso de cortisol, ante una disminución importante ,

hay retardo en las descargas eléctricas del cerebro al Electroencefalograma; el aumento anormal ocasiona disminución del umbral de excitación, provocando tendencia a padecer crisis convulsivas, en pacientes predispuestos. Un gran número de pacientes con enfermedad de Cushing presentan anomalías psiquiátricas importantes.

#### 5. Músculo:

Quando falta cortisol se produce debilidad muscular, su exceso - provoca depresión de las proteínas a este nivel, edema y fibrosis.

#### 6. Sobre el metabolismo del agua:

Potencia la diuresis acuosa, cuando disminuye provoca retardo en la eliminación de sobredosis de agua; fenómeno que se utiliza en Clínica como prueba de insuficiencia corticosuprarrenal. Impide el paso del agua hacia el interior de la célula manteniendo el vo lumen líquido extracelular, lo que a su vez preserva la filtración glomerular y salvaguarda la diuresis acuosa. Antagoniza a la ADH a nivel del tubulo renal y potencia su destrucción en el hígado, aunque a nivel hipotálamo hipofisario no se ha demostrado supresión de la secreción de ADH con cortisol.

#### 7. En el sistema Hemolinfático y en la Inmunidad:

Disminuye el número de eosinófilos y linfocitos en la sangre, este dato es importante para diagnosticar una producción intensa de cortisol por la Gl. suprarrenal; y que se ha demostrado aplicando dosis altas de la hormona; éste puede en ocasiones ser causa de infección fulminante y muerte por enfermedades que en otro caso no serían mortales, como la Tb fulminante en una persona en quien previamente la enfermedad había sido inactivada.

El cortisol aumenta la producción de Gl. rojos por motivos desconocidos y con disminución importante del mismo se puede producir anemia grave.

### B. En la inflamación:

La inflamación es una respuesta inespecífica del tejido conectivo laxo vascularizado a la agresión la cual se manifiesta en tres etapas:

- a) Escape de grandes cantidades de líquido parecido al plasma, - que sale de los capilares hacia la zona lesionada, seguido de coagulación de dicho líquido.
- b) Infiltración del área por leucocitos.
- c) Curación del tejido que se logra en gran parte por crecimiento de tejido fibroso.

El cortisol bloquea todas las etapas del proceso, incluso el escape inicial de plasma desde los capilares hacia la zona lesionada.

Estabiliza las membranas de los lisosomas celulares haciéndolas más difíciles de romper, de tal manera que no se liberan las sustancias propias de dichos lisosomas y se evita la destrucción de los tejidos, disminuye la formación de bradicinina, probablemente por la estabilización de los lisosomas que evitan salida de calicreina a la célula la cual libera esta enzima.

Disminuye la permeabilidad celular evitando escape habitual de proteínas a los tejidos inflamados; este efecto probablemente - por menor producción de Bradicinina.

En general vemos que actúa a todos los niveles de la cascada de la inflamación.

Por otra parte también disminuye los efectos de la histamina, y potencia el de la adrenalina y Noradrenalina. Tal vez por las razones enunciadas desempeña un papel importante en algunas enfermedades como: Artritis reumatoide, fiebre reumática y glomerulonefritis aguda, y se ha demostrado que casi invariablemente la inflamación de estas enfermedades cede en plazo de 24 a 48 horas con administración de glucocorticoides.

#### 9. En varios tipos de stress:

Cualquier estímulo nocigeno aumenta la ACTH y a los pocos minutos al cortisol, por ejemplo:

Traumatismo de cualquier tipo

Infección

Frío intenso o calor

Inyección de noradrenalina y otras drogas simpaticomiméticas

Intervenciones quirúrgicas

Inyecciones subcutáneas de sustancias necrosantes

Aplicación de un dispositivo que impida los movimientos

Cualquier enfermedad que cause debilidad intensa

Se piensa que todos estos fenómenos causan cambios metabólicos importantes y su acción es como respuesta a la agresión, por ejemplo: cuando hay tejidos dañados, por caracer éstos de proteínas para recuperarse se toman las proteínas circulantes para formar nuevas proteínas que son indispensables para la vida de la célula, como: las purinas, pirimidinas, fosfatos de creatinina.

#### 10. Efectos cetógenos:

Se debe a la liberación de grasa que ocasiona, sin embargo este efecto sólo se observa cuando falta insulina.

#### 11. En el metabolismo proteico:

- a) Provoca disminución del contenido celular de proteínas
- b) Aumenta las proteínas hepática y plasmática por acción del - cortisol.
- c) Aumenta los aminoácidos en sangre, disminuye el transporte - de aminoácidos a través de membranas celulares extrahepáticas y aumenta su transporte en el hígado.

#### 12. En el metabolismo graso:

Lo realiza en forma similar al de la movilización de proteínas.

Se dice que el cortisol tiene efecto complementario a la ACTH y hormona del crecimiento, dado que en su ausencia tiene acción pobre a la movilización en grasas. No se sabe cual es el mecanismo, sólo se refiere que activa la lipasa en las células grasas y libera así los ácidos grasos libres.

La movilización aumentada en grasas, más su mayor oxidación en las células es uno de los factores que desvía el metabolismo de las células en tiempo de stress hacia la utilización de ácidos grasos. En este aspecto es más lento que el condicionado por - la disminución de la insulina.

De todas las maneras, probablemente sea un factor importante para la conservación de glucógeno y glucosa a largo plazo.

13. En el metabolismo de los hidratos de carbono:

- a) Aumenta la gluconeogénesis hasta 6 a 10 veces; aumentando el transporte de los aminoácidos de los líquidos extracelulares a la célula hepática, aumenta su disponibilidad para su conversión a glucosa; aumenta las enzimas necesarias para transformar los aminoácidos en glucosa, eleva la concentración de RNA intracelular hepática, probablemente por formación elevada de RNA mensajero en el núcleo, lo que a su vez aumenta las enzimas necesarias para la gluconeogénesis, moviliza aminoácidos de los tejidos (principalmente del músculo) y los mantiene en el plasma, disponibles para entrar al hígado para su metabolismo.

El cortisol aumenta el glucógeno hepático como efecto del aumento de la gluconeogénesis.

- b) Utilización disminuida de glucosa por las células, retrasando el ritmo de utilización del azúcar, deprimiendo la oxidación del NADH que retrasa la glucólisis. Por otra parte deprime el transporte de glucosa al interior de la célula.
- c) Aumenta las concentraciones de glucosa sanguínea y puede provocar la denominada Diabetes Suprarrenal.

Tanto el aumento de la gluconeogénesis así como la reducción de la utilización de la glucosa por las células provoca hiperglicemia; además, la 6 fosfatasa de glucosa aumenta en respuesta al cortisol catalizando la desfosforilación de la glucosa hepática y estimulando su transporte hacia la sangre, con lo que da más hiperglicemia. Así al aumentar hasta más



del 53% de sus cifras normales de glicemia provoca Diabetes Suprarrenal. Esta responde al tratamiento con insulina.

### III. INFLUENCIA DEL EMBARAZO EN EL ORIGEN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN DEL CORTISOL.

En algunos trabajos revisados se informa que la producción materna del cortisol durante el primer trimestre del embarazo, - prácticamente se encuentra en los límites normales superiores - para una no embarazada; durante el segundo trimestre se elevan aproximadamente al doble de estas cifras; probablemente por aumento de los estrógenos que producen aumento de la transcortina y del mismo cortisol, aumento de su fijación a la globulina -- transportadora (transcortina) y facilitación para su metabolismo y excreción, por lo que los títulos se encuentran elevados - a todos los niveles.

Se encuentra un pico máximo de producción a las 28 a 32 semanas. A pesar de lo mencionado, no se ha demostrado histológicamente que la paciente sufra una hipertrofia, esto es debido a que las fracciones elevadas son inactivas (unidas a la proteína).

Al parecer los corticoides de la madre pueden pasar la barrera placentaria y modificar las cuantificaciones hormonales en el - producto, tanto en líquido amniótico como en sangre.

La ACTH no atraviesa la barrera placentaria, por lo tanto no - tiene ninguna función en la suprarrenal del producto.

La corteza suprarrenal del producto. es el principal regulador esteroide que controla el crecimiento uterino, maduración de - órganos vitales y el parto.

Algunos de los estudios de esta estructura y sus hormonas por razones éticas, no se pueden hacer en humanos y la información disponible es de modelos animales extrapolada al humano.

Desde las 9 semanas se han encontrado datos de actividad suprarrenal y formación de esteroides. Aproximadamente a las 13 semanas, la zona F ocupa ya el 80% de toda la actividad suprarrenal fetal.

Entre las 32 a las 36 semanas de embarazo, es cuando se encuentra más elevado el ritmo de crecimiento y la actividad hormonal de la corteza suprarrenal del feto, lo cual coincide con la máxima aceleración de los procesos de maduración fetal.

Al término del embarazo, entre las 36 y 37 semanas hay disminución progresiva y rápida de los niveles hormonales de cortisol fetal, con reducción importante de la masa suprarrenal.

Algunos autores mencionan el pico funcional de la corteza suprarrenal fetal entre las 26 a 34 semanas.

Se refiere a su vez aumento discreto de la función suprarrenal materna que junto con la disminución de los niveles de progesterona y el predominio de los estrógenos, se supone uno de los mecanismos para el inicio del trabajo de parto.

La corteza suprarrenal fetal de 17 semanas, es estructuralmente parecida a la del embarazo a término.

Para que la corteza suprarrenal funcione adecuadamente es necesaria una relación fetoplacentaria adecuada dado que la placenta realiza funciones esteroideogénicas complementarias; como la conjugación de los compuestos que no puede la corteza suprarre-

nal fetal por falta de 3 $\beta$  HSD (3  $\beta$ -OH-Deshidrogenasa); y la formación de estrógenos, a partir de precursores de la corteza suprarrenal fetal.

A nivel periférico se complementan algunos procesos metabólicos de los esteroides por acción de enzimas específicas como:

1. El paso de cortisol materno es una fuente de cortisol fetal y aunque se convierte en cortisona al entrar en la circulación fetal, puede ser cuantificable de cualquier manera.
2. La membrana corioamniótica convierte la cortisona en cortisol y se puede observar incluso en decidua adherente y en endometrio yuxtapuesto; de tal manera que el cortisol del tejido uterino pueda elevarse hasta 9 veces más que fuera del embarazo y probablemente esta concentración tenga efecto inmunosupresor y conservador del embarazo.
3. El pulmón fetal tiene efecto 11 $\beta$  deshidrogenasa predominante, por lo tanto convierte el cortisol en cortisona.

Conforme aumenta la edad gestacional disminuye esta conversión y esta función ya no se observa al nacer en el pulmón fetal.

El resultado neto de esta transformación, es el aumento de la biodisponibilidad del cortisol, proceso que puede guardar relación con la maduración del tejido fetal, que está acelerada entre las 34 y 36 semanas de gestación.

4. Otras interconversiones: Hay otros sitios de interconversión como el páncreas, tubo digestivo, piel, bazo, riñón, --

donde se llevan a cabo.

Existe para la función corticosuprarrenal fetal, una regulación del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal en la que intervienen ACTH, prolactina y Alfa MSH; actuando como trofícos los 2 primeros, y el otro al parecer provoca atrofia de la zona fetal y predominio de la DZ al nacimiento con la disminución consiguiente de la función suprarrenal.

Regulación de la maduración intrauterina:

Se sabe que hay una aceleración importante de la función cinética enzimática con elevación del cortisol hacia la semana 32 hasta la 37 aproximadamente.

El parto en cualquier momento a partir de esta última semana en adelante puede proporcionar un neonato libre de peligro de prematuridad.

La exposición de los tejidos a niveles altos de corticoides en esa época provoca:

- a) Maduración pulmonar fetal por activación de la vía fosfolipasa A<sub>2</sub> que produce Dipalmitoil Lecitina (principal fosfolípido de actividad de superficie alveolar pulmonar).
- b) Activa el almacenamiento tisular de glucógeno hepático por su efecto general en el metabolismo de los carbohidratos mencionado al principio.
- c) Induce maduración medular suprarrenal al activar la vía de transformación de Noradrenalina a Adrenalina predominando la última al final de la gestación.

- d) Induce maduración intestinal, hepática y guarda relación con la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.
- e) Tiene influencia en el crecimiento del cerebro, y si se encuentra crónicamente en niveles altos, se dice que retarda dicho crecimiento, esta situación ha preocupado ultimamente dada la práctica difundida de administrar corticoides para inducción de maduración pulmonar fetal durante el parto prematuro.

El fenómeno anterior se ha demostrado en ratas y se ha extrapolado al humano, aunque no hay estudios concluyentes en este último.

Por otra parte, en estudios en lactantes no se han encontrado alteraciones importantes con vigilancia del crecimiento y desarrollo durante estudios a un año, en hijos de pacientes a las que se les aplicó corticoides durante el embarazo para inducir maduración pulmonar fetal, con respecto a controles sin el antecedente. Los controles electroencefalográficos han sido similares, y su crecimiento y desarrollo también.

#### Regulación suprarrenal fetal del parto:

Los datos existentes no permiten establecer una relación que asocie claramente una multiplicidad de mecanismos reguladores maternos y fetales que en conjunto desencadenan el trabajo de parto en el humano. Sin embargo, los datos disponibles indican que la vía final común que origina la irritabilidad del miometrio, su contractilidad y desencadena el parto, está dirigida por mecanismos que modulan la adenilciclaca del miometrio y el

secuestro intracelular del calcio. Gracias a una serie de alteraciones complejas que empiezan fijando receptor de membrana celular, hormonas y otras sustancias reguladoras, los niveles de AMPC están aumentados o suprimidos, pasando por varias etapas, hasta causar un secuestro intracelular del calcio (aumento de AMPC) con relajación o liberación de calcio (disminución de AMPC) y contracción.

Los efectos principales que interactúan con receptores modulantes específicos de AMPC incluyen las prostaglandinas y sus intermediarios, ocitocina y catecolaminas. Aunque la corteza suprarrenal del feto y los esteroides que indudablemente participan en forma fundamental, otros factores fetales y maternos influyen en la producción del trabajo de parto.

Todavía no está bien definida la función de los corticoides en esta entidad.

#### IV. INFLUENCIA DEL CORTISOL EN EL EMBARAZO:

La función fundamental es inicialmente ocasionando modificaciones metabólicas en la madre, que favorezcan la presencia de material energético en el sitio de implantación de huevo.

Posteriormente continúan favoreciendo la lipólisis y proteólisis con fines gluconeogénicos y provocan hiperglicemia para favorecer la utilización de glucosa por parte del producto, además de disminuir dicha utilización por parte de la madre.

Se sabe que en el embarazo temprano el cortisol de origen materno tiene estas acciones, y que el fetal desde aproximadamente -

la octava semana ejerce alguna influencia en las mismas. Sin embargo es hasta la vigésima semana cuando la participación fetal es importante.

Los corticoides después de la diferenciación celular y la organogénesis, producen maduración progresiva de los distintos órganos, aparatos y sistemas, la cual se verá acelerada ante cualquier situación de alarma durante el embarazo.

Previo al parto, se acelera la maduración renal, pulmonar, hepática y del SNC por efecto del cortisol. Se sospecha que esto también tenga alguna ingerencia en el mecanismo de inicio del trabajo de parto.

Por una parte se ha comprobado que la inyección de ACTH o de hidrocortisona en LA o al propio feto, desencadena el comienzo del trabajo de parto; al condicionar aumento en los niveles de estrógenos por estimulación de la 17 alfa hidroxilasa, con disminución en la producción de progesterona. Esto incrementa la irritabilidad uterina y estimula el comienzo del trabajo de parto.

Por otro lado tenemos el hecho de observar que en productos en los que por alguna razón no tienen o no funciona su corteza suprarrenal o hay alguna falta en el crecimiento en el eje hipotálamo-hipofisis suprarrenal que condicione hipofunción, se retrasa el inicio del trabajo de parto. También se ha observado en animales suprarrenalectomizados eventualmente hay ausencia de ocitocina. Algunos opinan que el cortisol pudiera estimular la producción de ocitocina.

Para la lactancia se dice que el cortisol interviene en la madu-

ración de las células epiteliales de la GI materna y favorece - sobre ellas la acción de la prolactina. Para poderse llevar a cabo este fenómeno se necesita además una buena producción de - tiroxina, y buena actividad pancreática en cuanto a producción de insulina que interviene también en la preparación de dichas células.

#### V. ACCIDENTES GESTACIONALES QUE MODIFICAN EL ORIGEN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN DEL CORTISOL:

Se sabe después de múltiples investigaciones que el cortisol ma-  
terno y fetal sufren algunas modificaciones durante la gesta-  
ción, tanto en su concentración plasmática como en su metaboli-  
s-  
mo.

En esta revisión mencionaremos las alteraciones relacionadas -  
con entidades obstétricas de importancia para el clínico.

Arbitrariamente he clasificado estas alteraciones en:

- a) Modificaciones durante el primer trimestre del embarazo; en las que incluyo: Mola hidatiforme, amenaza de aborto, y el -  
huevo muerto y retenido.
- b) Patología del resto del embarazo: Anencefalia, Obito. amena-  
za de parto prematuro e inmaduro, ruptura prematura de mem-  
branas, toxemia, Rh negativo sensibilizada, Diabetes, SFA. -  
y otros estados de stress.
- c) Parto, puerperio y lactancia.



A. PRIMER TRIMESTRE:

1. Mola hidatiforme: En el embarazo sin feto, la placenta también usa dehidroepiandrosterona para la producción de cortisol, por lo que los niveles pueden encontrarse en límites normales "bajos"
2. En el HMR: Se han reportado niveles subnormales tanto en sangre como en orina materna, misma situación que se presenta con pacientes que sufren amenaza de aborto, sin embargo; en ésta, una titulación seriada con tendencia a disminuir o persistentemente baja nos habla de un pronóstico desfavorable como lo describe Agustín Villanueva.

B. SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO:

1. Anencefalia: La ACTH materna parece que no cruza la barrera placentaria, y los glucocorticoides sí lo hacen; y pueden influir en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal del feto. Es te depende para estimular su suprarrenal de su propia ACTH, así en el anencéfalo se encuentra atrofia de la zona fetal y ausencia de producción de corticoides.

Lo anterior llevó a investigadores a pensar que en esta entidad se podría estudiar la función endócrina de la placenta sin componente fetal; encontrándose que en estas condiciones la placenta utiliza dehidroepiandrosterona y suple el déficit de corticoides.

Lo anterior nos lleva a concluir que las determinaciones hormonales de este tipo, deberán interpretarse con reserva en la entidad referida, tanto como en las mencionadas, en la patología del primer trimestre del embarazo.

2. Obito: Al respecto de esta entidad mencionaremos que el alto

raras la integridad fetoplacentaria se podrán encontrar títulos de glucocorticoides bajos al igual que en el anencéfalo ; sin embargo, mientras la placenta continúe funcionando, esperamos resultados ambiguos como en los otros problemas ya mencionados anteriormente; además en el embarazo avanzado, tenemos mejores recursos diagnósticos para el estudio de esta patología.

3. Amenaza de parto inmaduro y prematuro; Aquí es conveniente — mencionar por una parte que en pacientes que presentaron parto prematuro o inmaduro, se demostró que tenían títulos subnormales de esteroides plasmáticos y urinarios previos al — acontecimiento; no mencionando en esta revisión si se cuantificaron en el producto (sangre, líquido amniótico).

Las pacientes que aquejan de APP o inmaduro, se sabe tienen — como uno de los principales mecanismos de desencadenamiento — del mismo, la hipoxia materna y fetal secundaria a distintos padecimientos, que actúan como factores predisponentes (nefritis, hepatitis, anomalías del aparato genital de la madre, — anemia, embarazos múltiples, toxemia, diabetes, placenta previa, DPPN, colon irritable, procesos infecciosos, tabaquismo, etc.)

Cuando las alteraciones que se provocan en el producto condicionan SFA se provoca necrosis suprarrenal secundaria a alteraciones homeostáticas rápidas, y se encontrarán los niveles de glucocorticoides bajos; en la madre por el stress que se — condiciona. se elevan en forma importante en un afán de provocar maduración fetal a distintos niveles.

Si el producto solamente presenta SFC responderá al stress - con producción de corticoides que actuarán por dos vías:

- A nivel de la médula suprarrenal produciendo noradrenalina (y adrenalina si el embarazo es de más de 34 semanas)
- A nivel pulmonar en la membrana alveolar (neumocitos II) , aumentando la producción de surfactante a expensas de sus precursores, y condicionando maduración pulmonar fetal. -- Además se dice que actúa en los distintos tejidos como riñón, hígado, cerebro, estimulando su maduración para favorecer la viabilidad del producto.

Farmacológicamente se ha demostrado por otra parte, que los corticoides pueden provocar el parto prematuro en animales - como: ovejas, vacas y conejas.

Se han descrito algunos fenómenos en las ovejas, donde a la administración de corticoides se provoca:

- Caída brusca de los niveles de progesterona en sangre materna.
- Incremento de las prostaglandinas F2 Alfa en placenta, miometrio y sangre venosa del útero.
- Aumento del nivel de estrógenos no conjugados en sangre materna.

Sin embargo en el humano, dosis altas de glucocorticoides -- antes del parto no inducen al parto prematuro. Después de -- una semana o más del embarazo a término, 500 mg. de succina-

to de cortisol en el saco amniótico se puede inducir el parto con más rapidez que en el grupo control, algunos autores mencionan esta respuesta desde la semana 37 y 38 (a mayor madurez del producto, o mayor cercanía al término, mayor respuesta a los corticoides).

En un trabajo de Johnson y Col. no se encontraron variaciones significativas de los valores de cortisol en la sangre materna, en las semanas anteriores al parto prematuro, durante el mismo, ni en el parto a término.

Una situación digna de mencionarse en este capítulo, es que en aquellas pacientes que presentan APP o Inmaduro, el uso de corticoides exógenos a dosis aproximadas entre 1 a 1.5 grs. de cortisona, o sus equivalentes en otras sales derivadas de los glucocorticoides; sobre todo en embarazos entre las 28 a 34 semanas, provocan en un período entre las 12 a 24 horas, modificaciones en los distintos aparatos y sistemas ocasionando maduración fetal que mejora notablemente el estado general del producto al nacer, y disminuye complicaciones severas de estos neonatos como son: membrana hialina, insuficiencia renal y enterocolitis necrotizante, que son las principales complicaciones de la prematuridad y causa directa de la muerte en la mayoría de estos productos.

Sin embargo el uso de los esteroides debe ser bien valorado, ya que se han descrito algunas entidades nosológicas, aunque opino que se presentan fundamentalmente en el uso prolongado de estos productos:

a) Muerte in útero, probablemente por cambios degenerativos.

con peso entre 1000 y 1500 grs. la frecuencia de SIRC en productos con RPM menor de 24 horas era del 63% y con RPM de más de 48 horas era apenas del 25%; encontrando además Thibault y Col. que cuando la RPM era de más de 72 horas, prácticamente no había SIRC y además disminuía importantemente la frecuencia de PCA (persistencia de conducto arterioso).

Con los datos mencionados anteriormente surgieron estas conclusiones:

- Una RPM de 72 horas, previa al parto prematuro es beneficiosa para el producto entre 31 a 34 semanas, y en niños de más de 34 semanas basta una RPM entre 16 a 24 horas para lograr el mismo efecto.
- Una RPM muy prolongada está contraindicada por los peligros de infección o prolapso de cordón; sin embargo siguiendo el método referido son estadísticamente más los beneficios para el producto con ésta.

En el estudio anterior se recomienda, además de las medidas referidas que el diagnóstico y manejo se realice en el medio más limpio (esteril) posible, que se tomen cultivos, y así poder tratar tempranamente y en forma específica una infección.

Es conveniente recordar aquí, que el uso de corticoides exógenos puede colaborar al efecto de la maduración fetal, teniendo en el mercado medicamentos muy activos y de rápida acción que en un lapso de 12 a 24 horas logran efectos similares, como: la dexametasona y la cortisona.

en la placenta.

b) Retraso del crecimiento fetal por inhibición en la producción celular. Se ha encontrado disminución del DNA en - cerebro, pulmón, riñón, corazón y suprarrenales del críoto. Los efectos son proporcionales a la dosis y tiempo - de aplicación; y reversibles al interrumpir su aplicación excepto en el cerebro.

c) Disminución del peso del cerebro. Por inhibición de la - producción celular y retraso en el crecimiento de sus ~~den~~ dritas; este efecto persiste después de la interrupción - de la medicación y puede verse incluso en el animal adul- to, con grandes variables de trastornos motores.

d) Pulmón: Ya mencionamos su efecto anteriormente

e) Disminuyen la respuesta inmunológica.

f) Disminuye la utilización de glucosa.

g) Inhiben la actividad corticosuprarrenal.

4. Ruptura prematura de membranas: Actualmente se concibe que todo aquel embarazo que cursa con ruptura de membranas, en un periodo corto de tiempo, desencadena un trabajo de parto a - cualquier edad gestacional, y que no es recomendable intentar ~~desarrollar la terminación de la vida; debido a las complicaciones~~ sobre todo infecciosas con las que cursaría el binomio. - Algunos autores sin embargo, informan que si existe alguna po sibilidad de viabilidad del producto sobre todo a partir de - las 31 semanas; podría vigilarse estrictamente a la paciente (con reposo en cama, determinaciones frecuentes de temperatu-

ra, F.C.F., y evitando toda exploración vaginal) durante un tiempo prudente para que la RPM por sí misma induzca maduración pulmonar fetal. El mecanismo referido, es a partir de un stress que estimula precozmente (como sucede fisiológicamente en el embarazo normal a las 35 a 36 semanas) por aumento de la temperatura local por disminución o ausencia de líquido amniótico, al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; condicionando elevación en la producción de glucocorticoides fetales y desencadenando la cascada de la maduración integral del producto.

Se han hecho determinaciones de cortisol en líquido amniótico y plasma fetal con sangre de cordón umbilical para valorar la producción fetal de la hormona en la RPM, y se ha observado que a mayor tiempo de RPM la concentración de cortisol se eleva progresiva y considerablemente.

Una observación clínica al respecto es que en productos prematuros que tuvieron RPM, a mayor tiempo de inatada en niños de una misma edad gestacional; disminuía importantemente el SIRA al nacer.

Trabajos posteriores de Berkowitz apoyan esta teoría y han obtenido conclusiones estadísticas como las siguientes:

- Productos de 31 semanas de edad gestacional o más, con un tiempo de RPM mayor de 16 horas, disminuía el SIRA y aumentaba enormemente la viabilidad.

Según estudios de Miller y Pupkin y Gronshaw que tomaron en cuenta sólo el peso de los productos, se observó: que

#### 5. HIPERTENSION ASOCIADA AL EMBARAZO, Y EMBARAZO CON HIPERTENSION PREVIA (TOXEMIA PURA E IMPURA):

Frecuentemente nos encontramos con esta entidad en la Unidad - Tocoquirúrgica y al nacer productos de estas madres, prematuros de 28-29 semanas, nos sorprendemos de su capacidad respiratoria a pesar de ser de mucho más bajo peso al esperado para su edad gestacional.

Al respecto de esta entidad mencionaremos que el producto se encuentra crónicamente estresado, por su hipoperfusión; dados los fenómenos vasculares implicados en la enfermedad. Esta situación estimula tempranamente el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y condiciona la elevación de glucocorticoides con todos los fenómenos que estos acarreaan, dependiendo de la gravedad del problema.

#### 6. EMBARAZO CON MADRE RH NEGATIVO SENSIBILIZADA:

Igualmente en esta entidad, la agresión inmunológica al producto despierta una respuesta suprarrenal con aumento de los glucocorticoides.

Aquí haremos mención de que si la agresión es tan severa (esto vale para todas las entidades neoplásicas) como para producir hipoxia importante y acidosis, el feto no podrá responder adecuadamente por alteración de sus mecanismos homeostáticos que lo llevan a la Necrosis Suprarrenal y a la muerte.

#### 7. DIABETES MELLITUS Y EMBARAZO:

En esta entidad encontramos niveles de corticoides bajos y —



coincidentemente el SIAI y la inmadurez somática general del producto son evidentes al nacer, además de su pobre respuesta al stress y su facilidad para presentar SFA y/o muerte cercana al final del embarazo. Este efecto probablemente sea debido al efecto anticorticoide del hiperinsulinismo del feto, que bloquea toda la cascada de la maduración fetal.

Por esta razón no es valorable la maduración pulmonar fetal con relación a la edad gestacional en hijos de madre diabética, dado que está bloqueada la producción de surfactante, la Fel. Lecitina Esfingomielina por esa razón está alterada con predominio de la esfingomielina; y en este caso el único parámetro de valoración de maduración pulmonar fetal sería la búsqueda de los precursores de la lecitina como son: el difosfoinositol y el fosfatidil glicerol.

### C. PARTO Y PUERPERIO:

Está estipulado perfectamente y mencionado en párrafos anteriores que al término del embarazo disminuye en forma importante - el nivel de glucocorticoides fetales, con atrofia de su zona fetal de la corteza suprarrenal. En el puerperio aún disminuyen estos niveles más, y al término de 1 año aproximadamente la zona fetal desaparece y los niveles de glucocorticoides se normalizan definitivamente, para alterarse solamente como una respuesta a cualquier situación de stress.

En la madre al término del embarazo, los glucocorticoides se elevan y se mantienen altos durante el trabajo de parto, para disminuir y normalizarse durante el puerperio; no sin antes haber realizado conjuntamente con los estrógenos, la progestero-

na y en presencia de buenos niveles de insulina, tiroxina, hormona del crecimiento y prolactina; la preparación de la glándula mamaria para iniciar la lactancia.

- VIA ABDOMINAL DE TERMINACION DEL EMBARAZO:

El valor promedio del cortisol libre en el líquido amniótico de las gestantes sin trabajo de parto, presentó después de haber observado múltiples estudios una curva como se menciona a continuación:

- Aumento progresivo de la semana 30 a 33 (valor aproximado de 23.3 ng/ml.), a la semana 37 a 48.6 ng/ml., disminuyendo ligeramente a la semana 38 (38.4 ng/ml) ascendió nuevamente a la semana 39 (45 ng/ml) para finalmente bajar y mantenerse sin variaciones entre la 40 a 42 semanas en aproximadamente 35 ng/ml. (Ver figura anexa).

El valor promedio de pacientes con embarazo a término en trabajo de parto, fue de 86.7 ng/ml., más elevado que el de las pacientes de cesáreas sin trabajo de parto a la misma edad gestacional (40 a 43 ng/ml.)

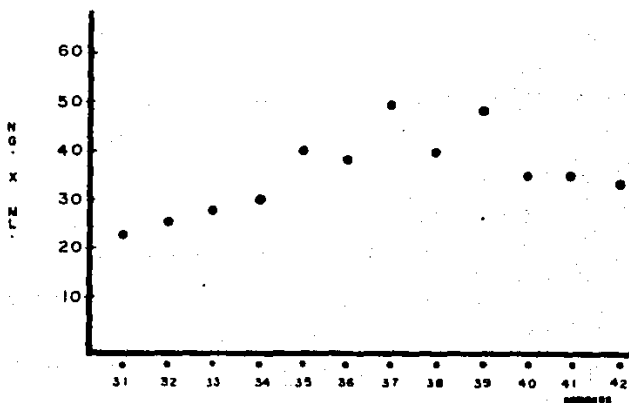
Las diferencias entre los valores de cortisol en pacientes con ~~embarazo a término~~, con y sin trabajo de parto se saca tomando los valores promedio entre las 37 a 42 semanas (41.2 ng/ml.), y el dato referido anteriormente para las que tienen trabajo de parto.

De los anteriores datos, concluye que el estudio de cortisol durante el embarazo tiene importancia, como orientador en las dis

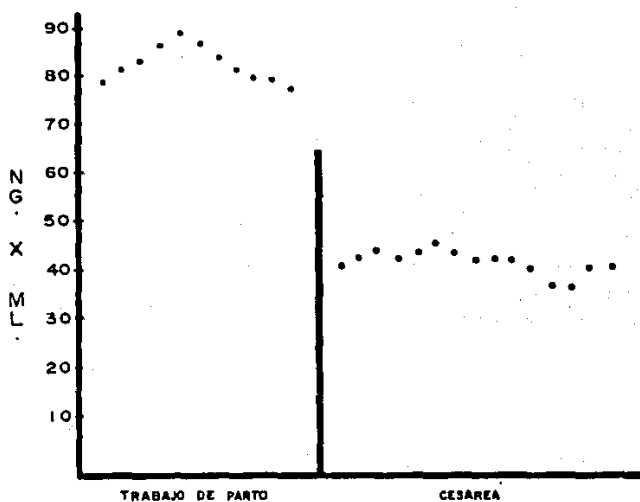
tintas entidades nosológicas que afectan al mismo; y que asociado a otros datos es de gran valor pronóstico en la evolución y desenlace del mismo.

### CORTISOL EN LIQUIDO AMNIOTICO

Esquema que muestra la curva de cortisol en liquido amniótico - durante la gestación. ( En nanogramos por mililitro )



CORTISOL EN EL EMBARAZO A TERMINO, EN TRABAJO DE PARTO, Y SU DIFERENCIA AL ENCONTRADO EN L.A. OBTENIDO DURANTE CESAREA :



- Promedio de niveles encontrados en distintos estudios .

## VI. BIBLIOGRAFIA:

## A: LIBROS.

1. Fisiología Médica de Houssay. Fisiología de la corteza Suprarrenal. Pág. 734-745. 4a. Ed. 1973.
2. Endocrinología de Williams. Anatomía y Fisiología de las Gl. Suprarrenales. Pág. 290-316. 3a. Ed. 1975.
3. Obstetricia de Williams. Disfunción Suprarrenal. Pág. 691. 1a. Ed. 1973.
4. Gineco-Obstetricia de La AMHGO-3. IMSS, Varios Autores Lactancia. Pág. 224-5. 2a. Ed. 1982.
5. Sociedad Mexicana de Gineco-Obstetricia. Varios Autores. Complicaciones Médicas del Embarazo. Pág. 366-7. - Vol. Unico. 1972.
6. Gineco-Obstetricia de Kasser. Tomo II. Pág. 40-1, 1973.
7. Fisiología Médica de Guyton. Fisiología Suprarrenal. - Pág. 1013-1029. 5a. Ed. 1977.
8. Bioquímica de Laguna Piña. Composición de Corticoides Suprarrenales. Pág. 727-33. 3a. Ed. 1979.
9. Medicina Interna de Cecil-Loeb. La Corteza Suprarrenal. Pág. 2054-2057. 14a. Ed. 1977.
10. Farmacología de Goodman y Guillian. Farmacología de Esteroides Suprarrenales. Pág. 1347-1372. 4a. Ed. 1974.

B: REVISTAS.

1. H.J. Nobel y Col. Consideraciones especiales sobre el parto prematuro. Cl. Obst. y Ginecol. Vol. 1980. Pág. 143-57.
2. Varios autores. Riesgo alto en Obstetricia. Cl. Obst. y Ginecol. Vol. 3, 1980. Pág. 570-1.
3. Dr. Dluhy y Col. Farmacología de Esteroides. Cl. Med. de Norteamérica. Pág. 1155-64. Sept. 1973.
4. Agustín Villanueva G. Corticoides 17 Cetogénicos y otros esteroides urinarios en mola, óbito y anencefalia. Ginecología y Obstetricia de México. Vol. 27, 159. Enero de 1970. Pág. 1-12.
5. Agustín Villanueva G. Eliminación urinaria de esteroides cetogénicos en embarazo normal y A. de A. Gineco-Obstetricia de México. Vol. 233, 1968. Pág. 30-6
6. Jonh E. Buster. La cortosa suprarrenal fetal. Cl. Obst. y Ginecol. Vol. 3, 1920. Pág. 831-841.
7. Luther M. Talbert et all. Cortisol fetal y materno en ~~cesárea. Va parto cesárea.~~ Am. J. Obst. Ginecol. Dec. 1. 1977. Pág. 781-5
8. Eduardo E. Maradiegue y Col. El cortisol en líquido amniótico. Gineco-Obst. Mexicana. Vol. 43, No. 253. Enero de 1970. Pág. 27-30

9. Harrison Et. All. Inyección de corticoides en la prevención del SIAI. *Obstetrics and Gynecology*. Jun. 1978. - Pág. 358-65-
10. J. Pradine et all. Reinvestigación de la elevación del cortisol en cordón umbilical. *Am. J. Obst. Ginecol.* Vol. 135. No. 8. Dec. 15. 1979.
11. John Patrick et all. Circadian Rhythms in maternal plasma cortisol, estrone, estradiol and estriol. At 34 to 35 weeks gestation. *Am. J. Obst. Ginecol.* Nov. 15. 1979.
12. John W.C. Johnson MD et all. High Risk Premature Progesterin treatment and steroid studies. *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 54. No. 4. Oct. 1979. Pág. 412-7.
13. J. Blanskstein et all. Cortisol, Ildesoxicortisol and - 21 desoxicortisol concentrations in amniotic fluid -- during normal pregnancy. *Am J. Obst. Ginecol.* Aug. 1, 1980. Pág. 781-4.
14. Graig. W. Anderson, MD et all. Changes in amniotic fluid in Rh Neg. sensibilisations. *Am. J. Obst. Ginecol.* Vol. 137. No. 7. Aug. 1. 1980. Pág. 820-2.
15. John R.G. Challis et all. Cortisol Binding in human -- amniotic fluid. *Am. J. Obst. Ginecol.* Nov. 15. 1979. - Pág. 655-71.
16. Syam Roopnaringsingh MD et all. Fetal steroid levels at Delivery. *Obst. Ginecol.* Vol. 50. No. 4. Oct. 1977. -- Pág. 442-4.

17. Maurine Kats MD. Cortisol Cross-Reaction in progesterone assay. Am. J. Obst. Gynecol. Dec. 15. 1977. Pág. 932.
18. Philip L. Ballard MD. Betametasone and cortisol in prevention of respiratory distress síndrome. Am. J. Obst. - Gynecol. Vol. 129. No. 4. March. 1977. Pág. 475
19. N. Sagen MD et all. Plasma estriol, progesterone, cortisol, placental lactogen and alfa foto protein in pregnancy with an anencefalic fetus followed from the seventh - week till term. Acta Obst. Gynecol. Scand. Vol. 58. 1979 Pág. 305-7.
20. Basil Ho Yuen MD et all. Effect of General and Peridural Anesthesia on the concentration of prolactin and cortisol in maternal plasma. Am. J. Obst. Gynecol. Nov. 1981, Pág. 483-6.
21. D.M. Isherwood et all. Effects of delivery on fetal unbound cortisol concentration. Obst. and Gynecol. Vol.- 57. No. 2. Feb. 1981. Pág. 215-8.
22. Y. Namba et all. Plasma cortisol concentration during cesárea sección. Br. J. Anestesia. (1980) 52. 1027-32.
23. Radl Bustos and Gustavo Ginssi. L-S Ratio and cortisol in amniotic fluid according to gestacional age pediatric Res 15, 996-8 (1981)
24. Mandelson MD et all. Multihormonal regulation of surfactant syntesis by human fetal lung in vitro. J.C.E. and Metabolism. Vol. 53. No. 2. 307-13. (1981)



25. Morrison MD et all. Effects of corticosteroids and fetal maternal disorders on the L:S. Ratio Obst. and Gynecol. Vol. 56. No. 5. Nov. 1980. Pdg. 583-9
26. J.M. Maltau MD et all. Effects of stress during labor on the concentration of cortisol and estriol in Maternal Plasma. Am. J. Obst. Gynecol. Vol. 134. No. 6. Jul. 15. 1979. Pdg. 681-4
27. Patricia M. Jack PH D. et all. Adrenocorticotropin and Glucocorticoid concentrations in fetal and maternal plasma of Rabbit does continuously infused with cortisol from day 21 to 24 of gestation. Am. J. Obst. Gynecol. Vol. 133. No. 6. March 15, 1979. Pdg. 494-7.
28. W.E. Naitan MD et all. DOC. in normal pregnancy. Am. J. Obstect. Gynecol. Vol. 133 No. 6. March 15, 1979. Pdg. 644-8.
29. Antti Kauppila MD et all. Umbilical cord and neonatal cortisol levels. Obst. and Gynecol. Vol. 15. No. 6. Dec. 1978. Pdg. 666-72
30. Regina P. Lederman RN. Ph D. et all. The relationship of maternal anxiety, plasma catecholamines and Plasma Cortisol to progress in labor.
31. Jane E. Brasy MD et all. Amniotic Fluid Cortisol in normal and Diabetic pregnant Eoman and its relation to respiratory disease in the neonate. Am. J. Obst. Gynecol. Vol. 132 No. 5. No. 1., 1978. Pdg. 567-70.

32. Mortimer Levits Ph D. et all. The transfer and Metabolism of corticosteroids in the perfused human placenta. Am. J. Obst. Ginecol. Vol. 132. No. 4. Oct. 15. 1978. Pág.363-6.
33. Michael L. Socol MD et all. Plasma cortisol in the chronic Rhesus Monkey preparation. Am. J. Obst. Ginecol. Vol. 132 No. 4. Oct. 15. 1978. Pág. 421.4.
34. Jonh W. Goldkrand M.D. Unconjugated estriol and cortisol - in maternal and Cord Serum and Amniotic fluid in normal - and abnormal pregnancy. Obstetrics. and Ginecol. Vol. 52. No. 3. Sept. 1978. Pág. 264-70.