



CAPÍTULO 3
ADAPTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS DURANTE
LA GESTACIÓN

Ariel Iván Ruiz Parra

INTRODUCCIÓN

Durante la gestación deben ocurrir adaptaciones fisiológicas en el organismo materno que permitan un aporte apropiado de sustratos para la formación de tejidos embrionarios y el crecimiento y la maduración fetales, facilitar el intercambio gaseoso, mantener el balance hidroelectrolítico y de ácido básico, y vigorizar la inmunomodulación para el sostenimiento de la gestación. La placenta actúa como un órgano de intercambio y endocrino transitorio, responsable en gran parte de tales adaptaciones; sin embargo, ocurren cambios en el sistema endocrino materno indispensables para el éxito de la gestación, modificaciones que deben tenerse en cuenta cuando se interpretan resultados de laboratorio hormonales e imágenes en mujeres embarazadas. Gran parte de los conocimientos al respecto provienen de investigaciones clásicas aún válidas.

HIPÓFISIS Y HORMONAS HIPOFISIARIAS

Hipófisis

Durante la gestación ocurre un aumento del tamaño de la hipófisis. Se ha informado un aumento del 30 por ciento en su peso y un incremento total del volumen de esta glándula hasta del 136 por ciento, desde el estado de no embarazo hasta el tercer trimestre. El aumento es progresivo a lo largo de la gestación de acuerdo con imágenes de resonancia magnética, siendo responsable de la apariencia convexa del dorso del diafragma sellar y, en

ocasiones, de compresión del quiasma óptico (1). El aumento del volumen hipofisario comienza en el segundo mes del embarazo y alcanza un pico en la primera semana posparto; después del parto, el volumen de la glándula disminuye rápidamente y alcanza el tamaño normal dentro de los seis meses posparto (2).

El aumento del tamaño de la pituitaria se debe fundamentalmente a hiperplasia de los lactotrofos. Antes de la gestación un 20 por ciento de las células hipofisarias son lactotrofos; esta proporción aumenta hasta el 60 por ciento en el tercer trimestre, mientras que disminuye el número de gonadotrofos y de somatotrofos y poco cambia el de tirotrofos. La hiperplasia de los lactotrofos no se resuelve completamente después de la gestación, por lo que las mujeres multíparas no gestantes tienen más lactotrofos que las nuligestantes.

El riesgo total de crecimiento clínicamente significativo de un microprolactinoma durante el embarazo es bajo (2,6 por ciento). El riesgo es similar para macroadenomas resecados quirúrgicamente antes de la gestación (5 por ciento) y mayor para los macroadenomas tratados solamente con agonistas dopaminérgicos antes del embarazo (31 por ciento) (2). Después del embarazo puede haber disminución o normalización de los niveles de prolactina en pacientes con prolactinomas; también se ha observado reducción o regresión del tumor hasta la silla turca vacía. Este efecto paradójico es posible explicarlo por necrosis o microinfartos del adenoma inducidos por los estrógenos (2).

Una gestación establecida puede continuar luego de la hipofisectomía, y en las mujeres hipofisectomizadas antes de la gestación lograrse una gestación normal con inducción de la ovulación y terapia de reemplazo hormonal apropiada. Por otro lado, en los casos de hiperfunción hipofisiaria primaria el feto no se afecta (3).

Prolactina

La prolactina es una hormona proteínica de 23 kDa, perteneciente a una gran familia de proteínas que comprende, además de la hormona del crecimiento, lactógenos placentarios, proteínas parecidas a —y relacionadas con— la prolactina, proliferinas y proteínas relacionadas con proliferinas, con las cuales tiene diversos grados de homología (4). Múltiples tejidos humanos expresan prolactina, incluyendo la hipófisis, el endometrio, la decidua, el miometrio, linfocitos T, leucocitos, cerebro, mama, próstata, piel y tejido adiposo (4).

Existen varias isoformas de la prolactina; algunas, debido a modificaciones postraduccionales (polimerización, proteólisis, glicosilación y fosforilación). Además, la prolactina de 23 kDa en el suero humano contiene macroprolactina (> 100 kDa), un complejo de prolactina monomérica con IgG que posee baja actividad biológica, y prolactina grande (40-60 kDa), que es un dímero (5).

La secreción de prolactina se halla bajo control inhibitorio por la dopamina. Los estímulos fisiológicos más importantes para la liberación de prolactina son la succión, el estrés y los niveles elevados de estrógenos. Los agentes que aumentan prolactina, tales como serotonina, norepinefrina, opioides endógenos, galanina y estrógenos, disminuyen la actividad del sistema tuberoinfundibular dopaminérgico (TIDA) (reducen el suministro de dopamina) (2). Por el contrario, los neurotransmisores que aminoran la secreción de prolactina, tales como acetilcolina, vasopresina, VIP, angiotensina II, neurotensina, neuropéptido Y, calcitonina, péptido natriurético auricular, glutamato, la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la propia prolactina, incrementan la actividad del TIDA (elevan el suministro de dopamina) (2).

Para producir sus efectos la prolactina se une a un receptor de membrana de cadena única que pertenece a la superfamilia de los receptores de citocina. La hormona tiene efectos sobre múltiples funciones metabólicas y reproductivas y está involucrada también en la génesis tumoral.

Durante la gestación ocurre un aumento progresivo de la concentración plasmática de la prolactina. Los niveles de prolactina en mujeres no embarazadas son de ≤ 20 ng/mL y suben durante el embarazo a 60 ng/mL a las 14 semanas, a 100 ng/mL a las 24 semanas y a 140 ng/mL a las 40 semanas (6); los niveles pueden alcanzar 200-300 ng/ml al término de la gestación (4). Las concentraciones séricas maternas de prolactina comienzan a elevarse a las 6-8 semanas de gestación (4). Una guía para calcular la concen-

tración de prolactina de acuerdo con la edad gestacional podría derivarse del trabajo de Rigg (coeficiente de correlación = 0,956, $p < 0,000005$) (6):

$$\text{Prolactina (ng/mL)} = 9,85 + 3,6 \times \text{Edad gestacional (semanas)}$$

La mayoría de la prolactina circulante durante la gestación se origina en la hipófisis materna; otras fuentes son: la decidua y la hipófisis fetal (4). La prolactina producida por la decidua comienza a acumularse en el líquido amniótico a la semana 10 y alcanza niveles hasta de 5 $\mu\text{g/ml}$ a la mitad de la gestación, antes de declinar a 500 ng/ml al término del embarazo. En el feto se observa una elevación importante de la prolactina desde la semana 30 hasta el término (4) (Figura 1).

El aumento de la secreción de prolactina en la gestación se debe al estímulo estrogénico, el cual provoca hiperplasia de los lactotropos, eleva la transcripción del gen de prolactina y la secreción de la hormona, y actúa en el hipotálamo y en la hipófisis posterior (4). En modelos experimentales los estrógenos suprimen la actividad de tirosinohidroxilasa (necesaria para la producción de dopamina) en neuronas hipotalámicas e inducen liberación rápida de dopamina por la hipófisis posterior sin afectar la que se libera por el hipotálamo basal medial (4).

Además de incrementarse la concentración, también cambian las isoformas de la hormona durante el embarazo. En la gestación ocurre un au-

mento de las formas no glicosiladas de prolactina y una disminución de las glicosiladas.

Después del parto, la declinación rápida de estrógenos y progesterona capacita la prolactina para iniciar la lactancia. El comportamiento de las concentraciones de prolactina en el posparto depende de si hay o no lactancia. En madres no lactantes la prolactina se reduce progresivamente y alcanza los valores pregestacionales a los tres meses, mientras que en madres lactantes las concentraciones se reducen más lentamente y ocurren picos de prolactina asociados con la succión del pezón.

Se considera que la prolactina es una hormona adaptatoria, a la cual se le han identificado más de 300 funciones. Se han descrito acciones de la hormona a nivel del cerebro materno, donde también se produce prolactina (7), e incluyen activación de neuronas dopaminérgicas hipotalámicas para controlar su propia secreción (asa de retroalimentación negativa), supresión de la fertilidad por reducción de los pulsos de GnRH y de LH, estimulación del comportamiento materno, regulación del apetito y del peso corporal, lipogénesis, regulación del líquido amniótico, supresión de la respuesta al estrés y de la ansiedad, estimulación de la secreción de oxitocina y de la mielinización en el sistema nervioso central, y generación de nuevas neuronas en el bulbo olfatorio (4, 8). El incremento de prolactina causado por el aumento crónico de estradiol ofrece un soporte al cuerpo lúteo en la producción de progesterona necesaria para el sostenimiento del embarazo temprano; posteriormente, la generación de lactógeno placentario toma el

papel de la prolactina en el soporte del cuerpo lúteo (8). La prolactina es el mayor controlador del desarrollo mamario por la vía de regular la producción de progesterona por el ovario y dados sus efectos directos sobre las células epiteliales mamarias (9); por lo tanto, la hormona está implicada tanto en la mamogénesis como en la lactogénesis y la lactancia (4).

Una hipótesis unificadora sugiere que la prolactina media las respuestas adaptativas del cerebro materno (8). De acuerdo con este planteamiento, muchas acciones de la prolactina se pueden considerar como una sola función: inducir o regular las adaptaciones neuroendocrinas para el embarazo y la lactancia. Por su parte, ocurren varias adaptaciones para mantener altos niveles de hormonas lactogénicas durante el embarazo y la lactancia. Inicialmente la secreción de lactógeno placentario sobrepasa los niveles normalmente bajos de prolactina mantenidos por la retroalimentación negativa; posteriormente, la retroalimentación negativa es suprimida, lo que permite el aumento de la prolactina, lo cual contribuye a establecer el comportamiento materno, y el estímulo posterior de la succión contribuye al incremento adicional de la prolactina. La producción cerebral de prolactina también crece durante el embarazo y la lactancia, contribuyendo también a regular la función cerebral. Así, la prolactina, junto con lactógenos placentarios relacionados, ofrece una señal aferente esencial para comunicar al cerebro materno el estado reproductivo, guiando las respuestas adaptativas. La prolactina estimula la ingestión de alimentos durante el embarazo y la lactancia, elevando el estímulo orexigénico y ayudando a establecer

resistencia a la leptina, lo que promueve el almacenamiento de energía en preparación para las demandas del crecimiento fetal y de la lactancia. Los efectos antiestresantes de la prolactina serían una respuesta adaptativa que minimiza el riesgo de programación fetal por glucocorticoides. La regulación específica de las neuronas productoras de oxitocina por la prolactina podría tener consecuencias para su funcionamiento durante el parto y la eyección de la leche. La supresión de la fertilidad causada por la prolactina tendría importancia en la infertilidad durante la lactancia y la separación de las gestaciones. Y, finalmente, la neurogénesis durante el embarazo inducida por prolactina estaría implicada en el reconocimiento materno del hijo, contribuyendo al incremento del comportamiento maternal (8).

Gonadotropinas

La FSH y la LH maternas permanecen en concentraciones bajas a lo largo de la gestación. Las gonadotropinas comienzan a disminuir desde las seis a siete semanas y se encuentran cerca del límite de detección durante los dos últimos trimestres. Los principales factores involucrados en la reducción de las gonadotropinas son los altos niveles de estrógenos y progesterona de origen placentario; sin embargo, la inhibina, producida por el cuerpo lúteo, puede contribuir a la retroalimentación negativa. La respuesta a la GnRH también está inhibida durante el embarazo (1).

Luego del parto las concentraciones de gonadotropinas lentamente retornan a los niveles pre-gestacionales al disminuir los esteroides y la inhibina maternos. La secreción de gonadotropinas continúa abolida durante las primeras semanas del puerperio y hay una respuesta subnormal a la estimulación con GnRH. Posteriormente la respuesta a la GnRH retorna gradualmente a lo normal; la mayoría de las mujeres alcanzan niveles de FSH y LH correspondientes a la fase folicular del ciclo en la tercera o cuarta semana posparto (3). Como se mencionó, en la madre lactante el aumento de los niveles de prolactina causa inhibición de la secreción de GnRH y, por lo tanto, de las gonadotropinas y de la ovulación, siendo responsable de la supresión temporal de la fertilidad durante la lactancia (8).

Hormona de crecimiento

La secreción hipofisiaria materna de hormona de crecimiento (HG) está marcadamente inactiva durante la gestación. Cerca del término de la gestación sólo el 3 por ciento de la actividad biológica de hormona de crecimiento circulante corresponde a hormona de crecimiento hipofisiaria, 85 por ciento se deriva de la hormona de crecimiento placentaria, y 12 por ciento, de la somatomotropina coriónica.

La disminución de la hormona hipofisiaria se debe a retroalimentación negativa ejercida por el aumento del factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I) estimulado por la hormona de crecimiento placentaria (1). La GH

placentaria es codificada por su propio gen y se diferencia en trece aminoácidos de la HG hipofisiaria. El estado acromegaloide del tercer trimestre de la gestación se debe al aumento de la GH placentaria y del IGF-I, y a la disminución de la proteína ligadora de IGF (1).

La respuesta de la GH a la hipoglicemia inducida por insulina y a la infusión de arginina se modifica también durante la gestación. En la gestación temprana la respuesta de estos estímulos se incrementa, pero posteriormente se deprime probablemente a consecuencia de la supresión de la insulina hipofisiaria materna (1, 3).

Tirotropina

Las concentraciones de hormona estimulante del tiroides (TSH) tienden a ser más bajas en gestantes normales que en mujeres no gestantes. Por la similitud estructural entre la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) y la TSH, los niveles elevados de hCG ejercen estímulo sobre el receptor de TSH, aumentando transitoriamente la tiroxina libre. Este aumento de hormona tiroidea causa retroalimentación negativa sobre la TSH (10, 11). Los niveles más bajos de TSH se observan entre las semanas de gestación 8 y 17, coincidiendo parcialmente con el pico de la hCG (12). En la **tabla 1** se transcriben los percentiles 2,5, 50,0 y 97,5 de los niveles de TSH de acuerdo con la edad gestacional en semanas, según los datos publicados por Dashe y cols. (12). La TSH es aún más baja en las mujeres con embarazos gemelares, pues tienen niveles más altos de hCG.

ACTH

Durante el embarazo ocurre un aumento marcado en la concentración de hormona adreno-corticotrópica (ACTH) en la circulación materna. Se ha informado sobre incrementos de ACTH desde 10 pg/mL en el estado de no embarazo hasta 50 pg/mL en la gestación a término. Durante el trabajo de parto hay un crecimiento adicional de la ACTH hasta de 300 pg/mL. Aunque la placenta produce ACTH, la mayoría de la ACTH circulante materna es de origen hipofisiario (1). El mayor nivel de la ACTH se acompaña de aumento del cortisol circulante y, por lo tanto, hay un cambio en el punto de ajuste de la retroalimentación negativa durante el embarazo que probablemente involucra a la hormona liberadora de ACTH (CRH) de origen placentario.

HORMONAS LIBERADAS POR LA NEUROHIPÓFISIS

Vasopresina

La vasopresina (arginina vasopresina u hormona antidiurética) es un nonapéptido que tiene un puente disulfuro entre las cisteínas 1 y 6. Es producida en el hipotálamo ventral-anterior y transportada hasta la neurohipófisis, en donde es liberada, y juega un papel central en la regulación de la osmolaridad y en la homeostasis del volumen en conjunto con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (13). Durante el embarazo normal hay mayor volumen plasmático y disminuye la osmolaridad de 7 a 10 mOsm/

Kg. La respuesta a la carga de agua, restricción de líquidos e infusión de solución salina al 5 por ciento, se mantiene durante la gestación. Los niveles basales de vasopresina plasmática de mujeres embarazadas son similares a los del estado de no embarazo, aun en presencia de baja osmolaridad plasmática, implicando un cambio en el punto de ajuste de los mecanismos de activación (disminución en el umbral osmótico para la liberación de vasopresina) (14).

Oxitocina

La oxitocina es otro nonapéptido producido también en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo ventral-anterior y liberado por la neurohipófisis. Como la vasopresina, la oxitocina tiene un puente disulfuro entre las cisteínas 1 y 6, pero se diferencia de la vasopresina en 2 aminoácidos (fenilalanina [en la ADH] por isoleucina en la posición 3, y arginina [en la ADH] por leucina en la posición 8) (13).

La oxitocina juega un papel mayor en la eyección de la leche durante la lactancia y en la contractilidad del músculo uterino durante el trabajo de parto. Antes de éste, los niveles basales plasmáticos de oxitocina en las mujeres embarazadas son similares a los de mujeres no embarazadas y a los de los varones (15). La oxitocina también se ha implicado en una variedad de comportamientos “no sociales” como aprendizaje, ansiedad, alimentación y percepción del dolor, y en sociales tales como memoria social, apego,

lazos humanos, confianza, comportamiento sexual y materno y agresión (16). Las funciones de la oxitocina, desde las interacciones sociales (afiliación y agresión) y el comportamiento sexual hasta el parto, la lactancia y el comportamiento materno, pueden considerarse como facilitadoras de la propagación de las especies (16).

Los niveles circulantes de oxitocina medidos por bioensayos en animales no aumentan antes o durante el primer período del trabajo de parto, y sólo lo hacen durante el expulsivo. La hipofisectomía puede retardar pero no prevenir el parto (15). Por otro lado, hay un incremento de la expresión de los receptores de oxitocina al término del embarazo (17) y la sensibilidad a la oxitocina se eleva marcadamente desde las 20 hasta las 36 semanas de gestación (15). La oxitocina producida localmente dentro de los tejidos intrauterinos también podría estar involucrada en el parto (17). En la lactancia ocurre liberación de oxitocina después de la estimulación de las terminales nerviosas del pezón durante la succión que desencadena el reflejo de ésta.

Los mecanismos que inician el parto aún no se comprenden completamente. A lo largo del embarazo la quiescencia uterina es mantenida por los niveles elevados de progesterona actuando sobre sus receptores. Por lo tanto, una inactivación funcional del receptor de progesterona podría jugar un papel en el inicio del trabajo de parto (18). Hay evidencia de que el feto puede producir señales físicas y hormonales que estimulan la migración de macrófagos hacia el útero, con liberación de citocinas

y activación de factores de transcripción inflamatorios, tales como el nuclear kappaB y la proteína 1 activadora. La respuesta inflamatoria incrementada y la activación por el factor nuclear kappaB promueven la contractilidad uterina por activación directa de genes de la contracción (COX-2, receptor de oxitocina y conexina 43) y deterioro de la capacidad del receptor de progesterona para mantener la quiescencia uterina (18). La quiescencia uterina durante el embarazo podría ser regulada por antagonismo de la respuesta inflamatoria causado por el receptor de progesterona (18).

Antes del inicio del trabajo de parto el miometrio debe ser activado, esto es, sufrir una conversión de un estado inactivo y quiescente a otro capaz de presentar contracciones. Señales tempranas como la expresión de la proteína A del surfactante por el feto y la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por la placenta, llevarían a la activación miométrial a través de múltiples pasos intermedios. Esta activación hace sensible el miometrio a estímulos contráctiles como la oxitocina y las prostaglandinas (19). Para responder a estos estímulos debe ocurrir la expresión de proteínas asociadas a la contracción en el músculo liso (receptor de oxitocina, receptores de prostaglandinas, COX-2, canales iónicos y proteínas de uniones gap como la conexina 43) (19). La prostaciclina (PGI₂) producida a nivel miométrial aumenta la respuesta contráctil del miometrio gestante humano a la oxitocina y la expresión de proteínas del aparato contráctil y de la conexina 43 (19).

Se han introducido en la práctica clínica antagonistas de la oxitocina, como el atosiban, para el manejo del trabajo de parto pretérmino con las ventajas de la selectividad uterina y menos efectos colaterales que la terapia con agonistas β -adrenérgicos.

TIROIDES Y HORMONAS TIROIDEAS

Glándula tiroides

En la gestación hay un aumento progresivo del tamaño de la glándula tiroides por hiperplasia glandular y crecimiento de la vascularización. La hiperplasia de la glándula se debe al estímulo tirotrópico que ejerce la gonadotropina coriónica actuando sobre el receptor de TSH. El mayor tamaño de la glándula generalmente es leve y, por lo tanto, todo aumento clínicamente significativo del tamaño del tiroides debe ser estudiado.

Hormonas tiroideas

Desde la gestación temprana se eleva la concentración sérica de globulina ligadora de hormonas tiroideas (TBG), debido a un incremento inducido por estrógenos de la síntesis hepática de la proteína. Adicionalmente ocurre un crecimiento de la isoforma de TBG rica en ácido siálico, que se degrada más lentamente (10). La concentración de TBG alcanza niveles máximos en la semana 20 de gestación y equivale a unas 2 a 3 veces la que se encuentra fuera del embarazo. El incremento de la TBG produce un auge progresi-

vo de las concentraciones séricas de tiroxina total y de triyodotironina total hasta la semana 18 de gestación, cuando alcanzan una meseta.

Las gestantes se consideran eutiroideas dado que el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides funciona normalmente. Con el incremento de la TBG hay una disminución de T4 y T3 libres que se equilibra rápidamente por activación del eje hipotálamo-hipófisis (retroalimentación positiva). En condiciones normales estos cambios son indetectables y las concentraciones de T4 y T3 libres de las gestantes se encuentran dentro del rango normal para mujeres no gestantes. Se han informado niveles de T4 libre de 10,4-17,8 pmol/L y T3 libre de 3,3-5,7 pmol/L para las semanas 9 a 13 de gestación. En áreas con deficiencia de yodo o cuando hay alteraciones de la glándula tiroides no se logran las adaptaciones fisiológicas adecuadas (20, 21). En la **tabla 2** se muestran las concentraciones de TBG y de hormonas tiroideas en mujeres gestantes y población adulta. Una discusión más detallada de la fisiología tiroidea materna y fetal se halla en el capítulo sobre hipertiroidismo durante la gestación.

PÁNCREAS ENDOCRINO Y HORMONAS PANCREÁTICAS

Páncreas

Durante la gestación ocurre hiperplasia e hipertrofia de los islotes de Langerhans (22). Estos cambios no se observan antes de la semana 20 de gestación en humanos. Las hormonas esteroideas, los efectos de la resistencia

a la insulina mediada por hormonas y las modificaciones en los sustratos propios de la gestación son responsables de que ocurra hipertrofia e hiperplasia de los islotes pancreáticos (22). El aumento de células A (o α) es menor que el de células B (o β).

Insulina

La insulina es una hormona proteínica de 51 aminoácidos secretada por las células β del páncreas, constituida por 2 cadenas peptídicas: la cadena A, de 21 aminoácidos, y la cadena B, de 30 aminoácidos. El peso molecular de la insulina es de 5.808 (23). La hormona se produce como un precursor, la preproinsulina, clivado por enzimas microsomales a proinsulina. Posteriormente, el clivaje de la proinsulina en 2 sitios libera al péptido C (péptido conector) y a la insulina, cuyas 2 cadenas están conectadas por 2 puentes disulfuro (23). Además, existe un puente disulfuro intracatenario entre los aminoácidos 6 y 11 de la cadena A. Los efectos endocrinológicos y paracrinológicos de la insulina se resumen en la [tabla 3](#) (23).

Al avanzar la gestación ocurre una disminución de la capacidad de la insulina para estimular la captación de glucosa y una ampliación de la secreción de insulina por las células β . En el embarazo temprano los niveles basales de insulina son bajos o no se modifican. Sin embargo, al avanzar la gestación decrece la sensibilidad a la insulina y los niveles de insulina se incrementan. La declinación de la sensibilidad a la insulina es de un 50 a 70 por ciento

desde la concepción hasta el parto y permite derivar la glucosa de la captación periférica materna hacia el feto en crecimiento (24). Los mecanismos post receptores que contribuyen a la resistencia a la insulina durante el embarazo son multifactoriales, pero involucran a la subunidad β del receptor de insulina al sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) (25). En gestaciones normales la secreción de insulina crece 2 e incluso 3 veces (24).

Varias hormonas producidas en el embarazo producen resistencia a la insulina y contribuyen al estado diabetogénico, alterando la tolerancia a la glucosa. Estas hormonas incluyen el lactógeno placentario humano, la progesterona, el estradiol, la prolactina y el cortisol. Además, la placenta genera insulinasas que degradan la insulina materna (26).

Durante la primera mitad de la gestación la hiperplasia de células β del páncreas eleva la secreción de insulina para crear depósitos de grasa, que son la principal fuente energética materna en la segunda mitad de la gestación, cuando las hormonas contrarregulatorias producen resistencia a la insulina.

Como consecuencia de los cambios fisiológicos, el embarazo normal es un estado diabetogénico, caracterizado por resistencia a la insulina; incremento de la lipólisis, los ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol; cetogénesis; disminución de los aminoácidos neoglucogénicos circulantes e hiperinsulinemia posprandial (27-29). Se pueden observar cuerpos catódicos en la orina de las gestantes normales durante todo el embarazo. Estas adaptaciones del metabolismo energético son benéficas para el feto e inocuas para

una gestante con dieta normal (3). Aunque del 95 al 97 por ciento de las mujeres conservan su tolerancia normal a la glucosa, un 3 a 5 por ciento de ellas sufren diabetes gestacional; en estos casos un aumento de la resistencia a la insulina y una menor reserva de las células β del páncreas se combinan para desencadenar la intolerancia a la glucosa (25). Por otro lado, los cambios descritos confieren mayor propensión al desarrollo de cetoacidosis en gestantes diabéticas que no se controlan apropiadamente (26).

La mujer gestante normal también tiene tendencia a la hipoglucemia en ayunas y a la hiperglucemia posprandial. Los factores involucrados en la hipoglucemia en ayuno incluyen la transferencia al feto de glucosa (difusión facilitada) y de aminoácidos neoglucogénicos (transporte activo) y la ampliación del volumen de distribución de glucosa. Después de la ingesta aumentan la glucemia y los niveles de insulina por encima de los valores pregestacionales debido a la resistencia a la insulina (Figura 2). El objetivo adaptativo es derivar la fuente energética materna de los carbohidratos hacia la movilización de lípidos para asegurar el suministro de glucosa al feto. Al utilizar la madre los lípidos como fuente energética se produce el incremento de los ácidos grasos libres. Finalmente, la transferencia de aminoácidos al feto trae como consecuencia la disminución de alanina y leucina (aminoácidos neoglucogénicos) tanto en condiciones basales como postingesta (28, 29). Los cambios que ocurren durante el ayuno en la mujer gestante (hipoglucemia, derivación hacia la lipólisis e hipercetonemia) y en el estado postingesta (secundarios a la resistencia a la insulina) fueron

descritos como inanición acelerada y anabolismo facilitado en la década de 1970 por N. Freinkel (30).

La diabetes mellitus gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa de comienzo o identificado por primera vez durante la gestación, independientemente de si se usa insulina o solamente modificación de la dieta para su tratamiento, o si la condición persiste después del embarazo (32). De acuerdo con los conceptos clásicos de Pedersen, en mujeres con diabetes mellitus gestacional la resistencia periférica a la insulina es excepcionalmente alta, presentándose entonces un incremento de la glucosa sanguínea materna, que luego cruza la placenta y causa aumento de la glucosa en el líquido amniótico. Este incremento de la glucosa en el líquido amniótico estimula al páncreas fetal a secretar grandes cantidades de insulina, hormona promotora del crecimiento in utero, incrementando el riesgo de macrosomía, malformaciones congénitas, hipocalcemia, eritrocitosis, ictericia, mortinatos y mortalidad neonatal (24, 33). Por otro lado, si una mujer es diabética, los requerimientos de insulina se amplían al avanzar la gestación como consecuencia de la resistencia a la insulina (26).

Glucagón

El glucagón es un polipéptido de cadena única, constituido por 29 aminoácidos, que tiene un peso molecular de 3.485. El glucagón pancreático es producido en las células α y se deriva de un péptido más grande, el

proglucagón. Proteasas tejido-específicas (convertasas de prohormona) producen un grupo distinto de productos peptídicos a partir del proglucagón en las células α del páncreas y en las células L del intestino. La convertasa de prohormona 2 de las células α del páncreas generan glucagón, péptido relacionado con glicentina, o hexapéptido central pequeño, y un fragmento grande carboxi-terminal (23).

El glucagón despliega un mecanismo humoral para proporcionar energía disponible a los tejidos entre las comidas, cuando no hay alimentos disponibles para la absorción. El glucagón estimula la glucógenolisis, mantiene la gluconeogénesis y promueve la producción de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos (cetogénesis). Esta hormona estimula la captación hepática de alanina y dirige los ácidos grasos hacia las vías cetogénicas; el resultado neto es la liberación de los depósitos hepáticos de energía en forma de glucosa y cetonas (23).

La producción pancreática de glucagón durante el embarazo permanece respondiendo a los estímulos usuales y la suprime una carga de glucosa (3). El glucagón plasmático en ayunas se encuentra leve pero significativamente aumentado en la gestación normal avanzada. Debido al incremento relativamente mayor de la insulina, la razón insulina/glucagón en ayunas permanece elevada. Después de una carga oral de glucosa, la supresión de glucagón es exagerada probablemente a consecuencia de los mayores niveles de glucosa que se alcanzan durante el embarazo (22).

En individuos normales la respuesta inicial a una caída en la glucemia incluye una supresión de la secreción de insulina y un aumento de la liberación de glucagón y epinefrina. Una persona que recibe insulina exógena es incapaz de reducir los niveles circulantes de insulina y, por lo tanto, depende mayormente de las hormonas contrarregulatorias para responder a la hipoglicemia (34). Durante el embarazo esta respuesta contrarregulatoria a la hipoglucemia inducida por insulina está inhibida (34). En animales no embarazados, donde los mecanismos contrarregulatorios a la hipoglicemia están intactos, la epinefrina juega un papel clave en la estimulación de la secreción de glucagón. Sin embargo, en la hipoglicemia moderada durante el embarazo la respuesta de epinefrina está marcadamente bloqueada, como también lo están los decrementos en el péptido C (que reflejan la secreción de insulina) (34). Por lo tanto, durante el embarazo normal hay un bloqueo generalizado de la capacidad para censar hipoglicemia (34).

Somatostatina

La somatostatina es un polipéptido cíclico de 14 aminoácidos que tiene un peso molecular de 1.640. Su nombre deriva de la capacidad para inhibir la hormona de crecimiento (o somatotropina hipofisiaria). Proviene de la preprosomatostatina, de cuyo extremo carboxi-terminal es clivada la somatostatina. Está presente en las células δ de la periferia de

los islotes de Langerhans, pero también se ha identificado en el hipotálamo y otras áreas del cerebro, y en el tracto gastrointestinal (23).

La somatostatina restringe el movimiento de nutrientes del tracto gastrointestinal hacia la circulación; prolonga el tiempo de vaciamiento gástrico; disminuye la producción de ácido gástrico y gastrina, la secreción exocrina pancreática, el flujo sanguíneo esplácnico, y retarda la absorción de xilosa (23).

Durante el embarazo normal tiende a decrecer el número de células productoras de somatostatina. Los niveles basales de somatostatina no cambian, pero hay ausencia de la elevación de somatostatina inducida por los alimentos. Se ha sugerido que los niveles bajos de somatostatina incrementan el almacenamiento de nutrientes en la unidad fetoplacentaria, llevando a más peso fetal. Parte de la mayor elevación posprandial de insulina que ocurre durante el embarazo puede deberse a la falta de elevación de somatostatina posprandial (22).

Polipéptido pancreático

El polipéptido pancreático (PP) es un péptido de 36 aminoácidos, con peso molecular de 4.200, que se localiza principalmente en las células PP (o F) de la parte posterior de la cabeza del páncreas. El PP circulante se aumenta en respuesta a una alimentación mixta, respuesta que es abolida por la vagotomía (23).

En el embarazo se han informado resultados contradictorios sobre los niveles de PP basal (sin cambios o disminuido) y una reducción de la elevación posprandial (22). En un modelo animal se ha encontrado que los niveles basales arteriales de PP y la liberación neta de PP no difirieron significativamente entre los grupos de embarazo y no embarazo durante la euglicemia (34). El PP creció de dos a cuatro veces en los grupos hipoglucémicos y el cambio en la secreción de PP desde el nivel basal fue significativamente mayor en animales no embarazados hipoglucémicos en comparación con embarazados hipoglucémicos (34).

HORMONAS SUPRARRENALES

Cortisol

El cortisol es una hormona esteroidea producida en las zonas fasciculada y reticular de la corteza suprarrenal (35). Este glucocorticoide tiene múltiples actividades fisiológicas que se resumen a continuación: aumento de la gluconeogénesis; permisivo para lipólisis; degradación de proteínas musculares para obtener sustratos en la neoglucogénesis; mantenimiento de la glucemia durante el ayuno; disminución de la reabsorción renal de calcio; inhibición de la síntesis de colágeno y del depósito de hueso; bloqueo de la absorción gastrointestinal de calcio, magnesio y fósforo por antagonismo con el calcitriol; inhibición central de la producción de opioides endógenos; respuesta a la GnRH y

a la hormona de crecimiento; inhibición de la secreción de insulina; disminución de proteínas transportadoras (CBG, SHBG y TBG). En el sistema inmune induce involución del timo asociada con la edad; inhibe la proliferación de monocitos, la presentación de antígenos y la producción de interleucinas; demarginación de neutrófilos; inhibe la inflamación; a nivel de la piel es antiproliferativo para los fibroblastos y keratinocitos; es indispensable para la maduración pulmonar fetal y la generación de surfactante. En el sistema cardiovascular aumenta la contractilidad cardíaca y la reactividad vascular a los vasoconstrictores (catecolaminas, angiotensina II); aumenta la tasa de filtración glomerular; mantiene el balance emocional; aumenta el apetito; suprime el sueño REM y tiene efectos sobre la memoria (35).

El embarazo normal es un estado de hipercortisolismo. A partir de la semana 11 de gestación y hasta el parto ocurre un aumento progresivo tanto del cortisol total como del libre, alcanzando niveles 2 ó 3 veces superiores a los encontrados en el estado de no embarazo (Tabla 4). El ritmo circadiano se conserva durante el embarazo. También hay incremento de la proteína ligadora de cortisol (CBG) debido a estímulo de la síntesis por los estrógenos placentarios y del cortisol libre urinario (180 por ciento en comparación con niveles pregestacionales) (36). El cortisol libre elevado contribuye a la resistencia a la insulina que ocurre durante el embarazo y, posiblemente, a la aparición de estrías.

Las adaptaciones fisiológicas del embarazo se deben a un aumento de la función suprarrenal de la madre y de la unidad fetoplacentaria (37). La producción de cortisol por la zona fasciculada está ampliada en el embarazo. También se ha involucrado el efecto antigluco corticoide periférico, producido por los altos niveles de progesterona y una modificación del punto de ajuste de la retroalimentación negativa sobre la secreción de ACTH (37), ya que, como se indicó, a pesar del hipercortisolismo la ACTH aumenta progresivamente durante el embarazo. La elevación de ACTH indica una contribución de la CRH y la ACTH placentarias y de la ACTH hipofisiaria materna. Finalmente, el incremento de la CBG es suficiente para disminuir el catabolismo hepático del cortisol.

La asociación de síndrome de Cushing y embarazo es rara debido a que el hipercortisolismo causa alteraciones de la fertilidad. La elevación anormal de glucocorticoides causa inhibición de la ovulación por inhibición de la secreción de gonadotropinas y cursa frecuentemente con oligomenorrea, amenorrea e infertilidad (37, 38).

Una proporción alta (70 por ciento) de las pacientes gestantes con síndrome de Cushing presentan complicaciones; las más frecuente incluyen hipertensión arterial y diabetes mellitus; también se han descrito osteoporosis, fracturas, compromiso psiquiátrico, falla cardíaca y mortalidad materna (37). Aunque la enzima 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 placentaria parece proteger al feto del exceso de cortisol, hay mayor frecuencia de aborto, muerte perinatal, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino (37).

Mineralocorticoides y sistema renina-angiotensina-aldosterona

La aldosterona sérica está marcadamente aumentada durante la gestación. El pico de producción de aldosterona se alcanza a la mitad de la gestación y se mantiene hasta el parto. El incremento de la aldosterona se debe a crecer ocho veces la producción por la zona glomerulosa de la suprarrenal, sin aumento de la unión a proteínas ni disminución de la depuración (3).

El sustrato de renina está elevado por estímulo de su síntesis hepática causada por los estrógenos del embarazo; así mismo, la renina también se halla crecida. Esto conlleva a una mayor actividad de la renina y la angiotensina. Los niveles de renina, angiotensina y aldosterona están sujetos a los controles de retroalimentación normales, ya que responden a la posición, sodio dietario y carga o restricción de agua.

A pesar de los cambios descritos, las gestantes muestran muy pocos signos de hiperaldosteronismo: no hay tendencia a hipokalemia o hipernatremia, y la presión arterial en el segundo trimestre tiende a ser más baja que en el estado pregestacional, siendo éste el momento de máximo cambio en el sistema aldosterona-renina-angiotensina. La explicación puede radicar en los efectos inhibidores competitivos que tiene la progesterona sobre los mineralocorticoides en el túbulo distal renal. Entonces, los aumentos de renina y aldosterona pueden ser una respuesta apropiada a los

altos niveles de progesterona durante el embarazo. Así mismo, hay disminución de la sensibilidad vascular materna a la angiotensina durante la gestación normal; el aumento fisiológico de la angiotensina II, por incremento de la actividad de renina, generalmente no produce hipertensión. Esta resistencia a la angiotensina II se observa desde el primer trimestre de la gestación (3).

La deoxicorticosterona, otro mineralocorticoide, también aumenta durante la gestación. Al término del embarazo los niveles de deoxicorticosterona alcanzan niveles plasmáticos equivalentes de seis a diez veces los pregestacionales. La placenta utiliza el precursor fetal disulfato de pregnenolona para la producción de la deoxicorticosterona materna.

Andrógenos

En el embarazo normal se aumenta ligeramente la producción de andrógenos. La testosterona aumenta hasta el rango masculino normal al final del primer trimestre, pero debido a su unión a la SHBG, los niveles de testosterona libre son inferiores a los del estado de no embarazo (Tabla 4). La dehidroepiandrosterona sulfato disminuye durante el embarazo, probablemente por su depuración metabólica acrecentada como consecuencia de la desulfatación por la placenta y del uso por la unidad feto-placentaria para la síntesis de estrógenos (3).

Hormonas ováricas

El cuerpo lúteo del ovario es una glándula endocrina única por su naturaleza transitoria. Luego de la ovulación se forma el cuerpo lúteo, que persiste durante un período característico para cada especie, denominado fase luteal, suficiente para permitir la implantación. El cuerpo lúteo prepara al útero para la implantación y su función adecuada es indispensable para el mantenimiento del embarazo temprano. Si no hay embrión, el cuerpo lúteo regresa al final de la fase lútea; por el contrario, cuando hay fertilización la gonadotropina coriónica producida por el sincitiotrofoblasto rescata al cuerpo lúteo, evitando la luteolisis y asegurando su permanencia. El cuerpo lúteo se mantiene estructural y funcionalmente intacto durante la gestación (39).

Hay numerosos factores luteotrópicos. La LH y la hCG inducen la luteinización y se asocian con la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de angiopoyetina y proliferación de células endoteliales. Otros factores luteotrópicos conocidos son la prolactina, los lactógenos placentarios derivados del trofoblasto, IGF-1, la propia progesterona y los estrógenos (39).

Además de las esteroideogénicas, el cuerpo lúteo tiene células endoteliales, pericitos, células de origen inmune y fibroblastos. Todas estas células interactúan para mantener la función. Las células inmunes como macrófagos o linfocitos se han encontrado a lo largo de la fase luteal y del embarazo en humanos y otras especies y se ha sugerido que desempeñan un papel en el mantenimiento de la esteroideogénesis (39).

El cuerpo lúteo tiene la capacidad de sintetizar esteroides como estradiol, progesterona y 17-hidroxiprogesterona. Esta habilidad depende en gran parte de su capacidad para adquirir colesterol, sustrato para la esteroideogénesis a partir de las HDL y las LDL circulantes, y transportarlo al sitio de síntesis de esteroides. El cuerpo lúteo también puede incrementar la disponibilidad del sustrato por hidrólisis de los depósitos intracelulares de ésteres de colesterol por la enzima lipasa hormono sensible (o colesterol esterasa) que es estimulada por la LH y la prolactina (39).

La placenta no produce cantidades apreciables de hidroxiprogesterona, por lo que la mayor parte de la hormona proviene del cuerpo lúteo y es un marcador de su función. Durante todo el embarazo los estrógenos y la progesterona aumentan de forma consistente, mientras que la hidroxiprogesterona lo hace en el primer trimestre y luego declina, permaneciendo estable en los dos trimestres finales (Tabla 4).

Además de esteroides sexuales el cuerpo lúteo produce, entre otros: relaxina, oxitocina, inhibina —una sustancia similar a la hormona liberadora de hormona de crecimiento—, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, factor transformante de crecimiento β , factor de crecimiento epidérmico, proteína A asociada al embarazo, factores angiogénicos, prostaglandinas y componentes del sistema renina-angiotensina.

La relaxina es una hormona proteínica de peso molecular aproximado de 6.000 daltons que guarda similitud estructural con la insulina, pero menos

de 25 por ciento de homología en aminoácidos. Consiste de una cadena A y otra B, ligadas por dos puentes disulfuro (40). La hormona se produce fundamentalmente en el ovario, pero también en la decidua y en la placenta.

La relaxina puede detectarse en el suero materno al tiempo que comienza a aumentar la hCG (momento del retraso menstrual) y alcanza niveles máximos en el primer trimestre, de alrededor de 1 ng/mL. Posteriormente la concentración cae un 20 por ciento y permanece constante los dos trimestres restantes (3). No parece haber variación diurna de las concentraciones séricas durante el embarazo ni se observan cambios significativos entre los niveles circulantes anteparto e intraparto (40).

La relaxina madura el cérvix, ablanda la sínfisis púbica, induce laxitud en muchas articulaciones, promueve la angiogénesis decidual, actúa sinérgicamente con la progesterona para inhibir la actividad uterina y antagoniza las contracciones del músculo uterino inducidas por prostaglandinas y endotelina (3, 40).

Hormonas placentarias

Como se ha venido mencionando a lo largo de este capítulo, la placenta juega un papel central en las adaptaciones endocrinas y metabólicas del embarazo. Se han descrito innumerables sustancias producidas por la placenta; entre las que se encuentran: gonadotropina coriónica humana, lactógeno placentario humano, hormona de crecimiento placentaria, hor-

mona liberadora de corticotropina, péptidos similares a la lipotropina y a las endorfinas, una proteína similar a la FSH, GnRH, TSH, somatostatina, corticotropina, activina, inhibina, FGF, EGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), IGFs, VEGF, factor de crecimiento placentario (PIGF) y, por supuesto, hormonas esteroideas. En esta sección se resumen las funciones de algunas de las hormonas placentarias; una revisión exhaustiva está fuera del alcance del presente capítulo.

Gonadotropina coriónica humana

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glicoproteína constituida por una subunidad α y una subunidad β unidas en forma no covalente. Es similar a la LH pero puede existir en las formas regular (producida por células vellosas sincitiotrofoblásticas fusionadas y en la hipófisis), hiperglicosilada (producida exclusivamente por células extravelosas trofoblásticas invasivas) y subunidad β libre de la forma hiperglicosilada (generada por neoplasias no trofoblásticas). También puede haber subunidades α y β libres (41). La hCG forma parte de una familia de hormonas que incluyen a la LH, la FSH y la TSH. La producción de hCG no depende de la retroalimentación negativa por las hormonas esteroides.

La hCG regular predomina en todos los embarazos normales y anormales (aborto espontáneo y ectópico, síndrome de Down, preeclampsia y mola) y se produce también normalmente en la hipófisis en el momento del pico de

LH y en mujeres menopáusicas. La forma herglicosilada predomina en el embarazo temprano, siendo la principal o la única hCG generada en el primer trimestre del embarazo, después de la implantación del feto; esta forma, además, predomina en el coriocarcinoma. Finalmente, la subunidad β libre de la forma hiperglicosilada es preponderante en el tumor del sitio trofoblástico y en neoplasias no gestacionales, pero se produce igualmente al momento de la implantación en el embarazo temprano, y en proporciones muy bajas a lo largo de la gestación (41).

La hCG regular tiene un peso molecular de 36.000; la subunidad β posee 92 aminoácidos y la subunidad α 145. Tiene 2 oligosacáridos N-ligados en la subunidad β y otros 2 N-ligados en la subunidad β , así como 4 oligosacáridos O-ligados en la región C-terminal de la subunidad β .

Las concentraciones séricas de hCG se elevan en forma logarítmica y continua desde la implantación del embarazo hasta alcanzar un pico a la semana 10. En las primeras 6 semanas del embarazo normal los niveles de hCG se duplican cada 1,7 a 2 días. La hormona logra un pico de aproximadamente 100.000 mUI/mL a la semana 10 y luego disminuye aproximadamente una 5ª parte, permaneciendo en este rango hasta el término del embarazo (41). En el tercer trimestre las concentraciones de hCG son de alrededor de 10.000 mUI/mL (Tabla 4). Se puede detectar en el plasma una concentración tan baja —como 5 mUI/mL (1 ng/mL)—, sin interferencia de niveles mayores de LH, FSF y TSH.

La hCG es promotora de la producción luteal de progesterona para el mantenimiento del embarazo, mas también tiene un papel crítico en la diferenciación del trofoblasto y en la nutrición fetal a través de la angiogénesis de las arterias espirales. La hCG regular placentaria reemplaza a la LH hipofisiaria en el control de la producción de progesterona por el cuerpo lúteo, desde la implantación hasta las 6 semanas de gestación. Posteriormente, las células del sincitiotrofoblasto producen progesterona independientemente de la estimulación por hCG desde la 6ª semana hasta el término del embarazo (41). El comportamiento de los niveles de hCG a lo largo del embarazo no guarda concordancia con la necesidad de promover la producción temprana de progesterona por el cuerpo lúteo. Una función primaria más lógica de la hCG es la de mantener el flujo sanguíneo materno para soportar la placentación hemocorial y la nutrición del feto. La hCG mantiene la angiogénesis en las arterias espirales miometriales a lo largo de todo el embarazo, actuando en receptores de LH/hCG de dichas arterias. La fusión de las células vellosas citotrofoblásticas (para formar el sincitiotrofoblasto) también es controlada por la hCG regular. Estas dos funciones biológicas son críticas para la placentación eficiente en humanos (41). La concentración de hCG fetal es de menos del 1 por ciento con respecto de la hallada en la madre, y hay evidencia de que es un regulador importante del desarrollo fetal y gonadal en el primer trimestre de la gestación.

La forma hiperglicosilada es un factor autocrino que actúa en las células extravelosas trofoblásticas invasivas para iniciar y controlar la invasión

que ocurre en la implantación y establecimiento de la placentación hemocorial normal, así como en la que sucede en la mola hidatidiforme invasiva y el coriocarcinoma. La hCG hiperglicosilada inhibe la apoptosis en las células extravelosas trofoblásticas invasivas, promoviendo la invasión, el crecimiento y la malignización (Figura 3) (41). La subunidad β libre de la forma hiperglicosilada es producida por neoplasias no trofoblásticas y es un factor autocrino que antagoniza la apoptosis aumentando el crecimiento de células malignas.

Lactógeno placentario humano o somatomotropina coriónica

El lactógeno placentario humano (hPL) es un miembro de la familia de somatomotrofinas que normalmente es producido, solamente durante el embarazo, por las células del sincitiotrofoblasto. El hLP es una hormona polipeptídica de cadena única constituida por 190 aminoácidos y que tiene un peso molecular de 22.000 D. Es estructuralmente similar a la hormona de crecimiento y a la prolactina y puede unirse a sus receptores. Sin embargo, tiene una vía de señalización única diferente de la de hormona de crecimiento y la prolactina.

Se detectan niveles de hLP en el trofoblasto desde las etapas tempranas del embarazo; no obstante, los niveles circulantes maternos son detecta-

bles únicamente desde la 4-5 semanas de gestación. Las concentraciones plasmáticas de hLP aumentan desde 0,3 hasta 5,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ entre el primero y el segundo trimestre de la gestación y se excretan alrededor de 300 $\mu\text{g}/\text{día}$ en la orina. La placenta contiene 10 a 20 mg/g de tejido (42). La tasa de producción de hLP alcanzan 1-1,5 $\text{g}/\text{día}$. (Tabla 4).

Los miembros de la familia del gen de la hormona de crecimiento que se producen en las células trofoblásticas de la placenta (prolactina y hLP) están involucrados en la regulación del crecimiento y el desarrollo del feto y de la placenta. Existe una correlación altamente significativa entre los niveles de hLP y el peso al nacer, así como el peso placentario. Las mujeres con embarazos complicados por restricción del crecimiento fetal tienen niveles significativamente más bajos de hLP. El hLP estimula la producción de insulina por el páncreas fetal humano, y se ha demostrado que también estimula varios aspectos del metabolismo fetal actuando sinérgicamente con la insulina, además de que puede actuar directamente sobre sus receptores para promover el crecimiento o inducir la síntesis y secreción de los factores de crecimiento IGF-I e IGF-II (43). Por otro lado, el hLP posee efecto estimulante en la angiogénesis.

El hLP es diabetógeno y lactogénico. El lactógeno placentario humano es responsable, junto con otras hormonas contrarregulatorias, de la resistencia a la insulina materna, cuyos efectos metabólicos fueron mencionados. El hLP contribuye a la modificación del metabolismo de la glucosa y a la movilización de ácidos grasos libres; causa hiperinsulinemia en respuesta

a las cargas de insulina y eleva directamente la secreción pancreática de insulina. A pesar de todo lo anterior, se han reportado embarazos normales sin producción de hLP detectable.

Igualmente, se ha establecido que el estradiol, la progesterona y las hormonas lactogénicas (prolactina y hLP) actúan de manera conjunta para estimular el comportamiento materno de la mujer embarazada (44). Sitios de acción a nivel central, incluyendo el área preóptica medial, están involucrados en el comienzo del comportamiento materno estimulado por prolactina y el hLP (44). La hormona también puede estar implicada en la regulación de la respuesta inmune innata (45).

Hormona de crecimiento placentaria humana

La hormona de crecimiento placentaria (PGH) es producida por el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto extraveloso. Se secreta en forma no pulsátil, en contraste con la secreción de GH. La hormona es un producto del gen variante de la hormona de crecimiento. Este gen pertenece a una familia de genes que tienen homología estructural y comprenden también a la GH y a tres lactógenos placentarios o somatomamotropinas coriónicas. La PGH pesa 22.000 D y difiere de la GH en 13 aminoácidos.

La PGH comienza a ser detectable temprano en el suero materno, como en la quinta semana de gestación. Su concentración crece al avanzar la

gestación, hasta alcanzar un pico a las 34-37 semanas, cuando disminuye levemente o alcanza un plateau. Al aumentar progresivamente la PGH, reemplaza la GH (hipofisiaria) materna. La PGH sólo se hace detectable 1 hora después del parto. Se la ha encontrado también en el líquido amniótico; las concentraciones de PGH en el líquido amniótico fueron más altas en el segundo trimestre (mediana: 3.140 pg/mL) que en el embarazo a término (mediana 2.021 pg/mL). No hubo diferencias en la concentración en el líquido amniótico entre quienes se hallaban en trabajo de parto y las que no (46).

La PGH tiene importantes propiedades biológicas, incluyendo la promoción del crecimiento fetal, lactogénesis y actividad lipolítica. La actividad promotora del crecimiento sobrepasa sus otras funciones, que son similares a las de la GH hipofisiaria. Aunque hay grandes variaciones en las concentraciones de la hormona a diferentes edades gestacionales, el aumento individual se correlaciona positivamente con el crecimiento fetal (47). La hormona probablemente influye en el crecimiento fetal aumentando el IGF-1 (48). La actividad lactogénica es menor que la de la GH, y la lipolítica la ejerce directamente sobre células adiposas. Es probable que la PGH juegue un papel importante en la resistencia a la insulina que se observa normalmente en el embarazo. También se ha propuesto que juega un papel en la invasión del trofoblasto, la angiogénesis y la adaptación materna al embarazo.

Dado el efecto sobre el crecimiento fetal y la invasión del trofoblasto, se ha investigado su relación con restricción del crecimiento intrauterino, encontrándose consistentemente bajas concentraciones de PGH en neonatos pequeños para la edad gestacional. Además se ha encontrado que las concentraciones séricas maternas y fetales de PGH son significativamente más altas en pacientes con preeclampsia que tienen niños con crecimiento apropiado, en comparación con gestantes normales. La concentración de HPG es significativamente mayor en sangre del cordón en pacientes con preeclampsia severa. En contraste, las mujeres con preeclampsia que tienen niños pequeños para la edad gestacional poseen concentraciones más bajas que las de madres con solo preeclampsia (48).

Se ha informado una relación entre el pico de PGH y el intervalo al parto. Entre más temprano el pico de PGH, más temprano comienza el trabajo de parto.

Hormonas esteroides

Todos los esteroides producidos por la placenta se derivan de precursores maternos o fetales. La placenta utiliza el colesterol materno para producir progesterona. En el tercer trimestre del embarazo se generan de 250 a 350 mg de progesterona/día y el 90 por ciento entra a la circulación materna. La concentración sérica materna de progesterona se eleva en forma lineal desde 40 ng/mL en el primer trimestre hasta > 175 ng/mL en el tercero,

mientras que la concentración de 17- α -hidroxiprogesterona crece desde < 2,5 ng/mL en la semana 16 hasta unos 60 ng/mL al término (49). En el embarazo temprano la hCG es responsable de estimular la producción de progesterona por el cuerpo lúteo gestacional, pero, entre la 7^a y la 9^a semana la producción de progesterona está totalmente a cargo de la placenta y la hipofisectomía, la adrenalectomía o la ooforectomía tienen efecto en ese relevo. Como se ha explicado, las funciones de la progesterona incluyen la implantación y el mantenimiento del embarazo, la quiescencia del útero y la inmunomodulación que contribuye a la tolerancia inmunológica por el útero del tejido trofoblástico invasivo (3).

Para la producción de estrógenos la placenta utiliza precursores tanto de origen materno como fetal. La mayoría de los precursores provienen de andrógenos suprarrenales fetales, en particular la dehidroepiandrosterona sulfato, que es convertida por la sulfatasa placentaria a dehidroepiandrosterona y luego a androstendiona (que se aromatiza a estrona), y testosterona (que se aromatiza a estradiol). La corticotropina placentaria puede ser un regulador importante de la secreción de dehidroepiandrosterona sulfato por la suprarrenal fetal.

La mayor parte de la dehidroepiandrosterona sulfato fetal se metaboliza a 16 α -hidroxi-dehidroepiandrosterona sulfato y luego la placenta convierte este precursor en estriol, que es un estrógeno débil. Por lo tanto, la concentración sérica o urinaria de estriol refleja la función fetal y placentaria. Cuando hay deficiencia de sulfata placentaria hay bajos niveles de estriol.

Igual sucede en casos de deficiencia de ACTH fetal (anencefalia y administración de corticoides a la madre).

La tasa total de producción sanguínea de estradiol es de aproximadamente 10-25 mg/día, y la de estriol, de 40-50 mg/día (49). Las concentraciones séricas de estrona y estradiol se incrementan unas 50 veces sobre el nivel máximo pregestacional, y la de estriol unas 1.000 veces.

La acción estrogénica fetal no es indispensable para el mantenimiento del embarazo, como lo revelan los casos de deficiencia de aromatasas placentaria y las mutaciones de receptores de estrógenos.

En la **tabla 4** se resumen los cambios endocrinológicos del embarazo y se suministran los valores pico de acuerdo con los datos de Tylor RN (3).

REFERENCIAS

1. **Barbieri RL.** The Maternal Adenohypophysis. En: Tulchinsky D, Little AB, editors. *Maternal-Fetal Endocrinology*. 2nd. ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 7: 119-130.
2. **Mancini T, Casanueva FF, Giustina A.** Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 67-99.
3. **Taylor RN, Lebovic DI.** The Endocrinology of Pregnancy. En: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 8th. ed. New York: McGraw-Hill. 2007; 17: 641-660.

4. **Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW.** What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev* 2008; 29(1): 1-41. Disponible en: <http://edrv.endojournals.org/cgi/reprint/29/1/1>.

5. **Sinha YN.** Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 1995; 16: 354-369.

6. **Rigg LA, Lein A, Yen SSC.** Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977: 129-454.

7. **Grattan DR.** The actions of prolactin in the brain during pregnancy and lactation. *Prog Brain Res* 2001; 133: 153-171.

8. **Grattan DR, Kokay IC.** Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20(6): 752-763. Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/120750070/PDFSTART>.

9. **Oakes SR, Rogers RL, Naylor MJ, Ormandy CJ.** Prolactin regulation of mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2008; 13(1): 13-28.

10. **Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Van Steirteghem A, et al.** Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 1: 276-87.

11. **Glinoe D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S.** Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 881-888.

12. **Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, Cunningham FG.** Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 753-757. Disponible en:

<http://acogjnl.highwire.org/cgi/content/full/106/4/753>

13. **Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB.** Hypothalamus & Pituitary Gland. En: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 8th. ed. New York: McGraw-Hill. 2007; 5: 101-156.

14. **Seely EW, Moore TJ.** The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Vasopressin. En: Tulchinsky D, Little AB, editors. *Maternal-Fetal Endocrinology*. 2nd. ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 6: 99-118.

15. **Leake RD.** The Fetal-Maternal Neurohypophyseal System. En: Tulchinsky D, Little AB, editors. *Maternal-Fetal Endocrinology*. 2nd. Edition. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 13: 263-274.

16. **Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS.** 3rd. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol* 2009; 88(2): 127-151.

17. **Gibb W, Challis JR.** Mechanisms of term and preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(11): 874-83.

18. **Mendelson CR.** Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Mol Endocrinol* 2009; 23(7): 947-954.

19. **Fetalvero KM, Zhang P, Shyu M, Hwa J, Young RC, Martin KA.** Prostacyclin primes pregnant human myometrium for an enhanced contractile response in parturition. *J Clin Invest* 2008; 118(12): 3966-79. Disponible en:

<http://www.jci.org/articles/view/33800>

20. **Smallridge RC, Ladenson PW.** Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 6: 2349-53.

21. **Maciel LMZ, Magalhaes PKR.** Thyroid and pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online] 2008; 52(7): 1084-1095. Available from:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000700004&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0004-2730. doi: 10.1590/S0004-27302008000700004.

22. **Norton M, Buchanan TA, Kitzmiller JL.** Endocrine Pancreas and Maternal Meta-

bolism. En: Tulchinsky D, Little AB, editors. *Maternal-Fetal Endocrinology*. 2nd. Edition. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 4: 47-77.

23. **Masharani U, German MS.** Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus. En: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 8th. ed. New York: McGraw-Hill. 2007; 18: 661-747.

24. **Wollitzer AD, Jovanovic L.** 10 years later diabetes mellitus and pregnancy. *The Endocrinologist* 2007; 17: 30-34.

25. **Yamashita H, Shao J, Friedman JE.** Alteraciones fisiológicas y moleculares en el metabolismo de los carbohidratos durante el embarazo y la diabetes gestacional. *Clin Obstet Ginecol* 2000; 1:79-89.

26. **Carroll MA, Yeomans ER.** Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33 suppl.: 347-353.

27. **ACOG Practice Bulletin.** [No. 60]. Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675-685.

28. **Ruiz AI.** Capítulo 20. Metabolismo energético durante la gestación. En: Nández H, Ruiz AI y cols. *Texto de obstetricia y perinatología. Una contribución a la enseñanza del arte, ciencia y tecnología*. 1ª ed. Bogotá: Lito Camargo, 1999; 808.

29. **Ruiz AI.** Metabolismo en el embarazo. Entre lo clásico y lo actual. *Rev Col Obstet Ginecol* 1999; 50(3): 125-126.

30. **Freinkel N.** Of pregnancy and progeny. Banting lecture 1980. *Diabetes* 1980; 29: 1023.

31. **Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N.** Carbohydrate metabolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:730.

32. **American Diabetes Association.** Diabetes and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28 suppl. 1: 37-42.

33. **Pedersen J.** Diabetes mellitus and pregnancy: present status of the hyperglycaemia-

hyperinsulinism theory and the weight of the newborn baby. *Postgrad Med* 1971; (supl.): 66-67.

34. **Canniff KM, Smith MS, Lacy DB, Williams PE, Moore MC.** Glucagon secretion and autonomic signaling during hypoglycemia in late pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291: R788 -R795. Disponible en

<http://ajpregu.physiology.org/cgi/reprint/291/3/R788>

35. **Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB.** Chapter 10. Glucocorticoids & Adrenal Androgens. En: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 8th. ed. New York: McGraw-Hill. 2007; 346-395.

36. **Lindsay JR, Nieman LK.** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005; 26: 775-779.

37. **Goñi MJ.** Síndrome de Cushing en situaciones especiales. *Endocrinol Nutri* 2009; 56(5): 251-61.

38. **Molitch ME.** Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 99-116.

39. **Bowen-Shauver J, Gibori G.** The Corpus Luteum of Pregnancy. En: Leung PCK, Adashi EY, editors. *The Ovary*. 2nd. ed. San Diego: Elsevier Academic Press. 2004; 12: 201-230.

40. **Weiss G.** The Maternal Ovaries. En: Tulchinsky D, Little AB, editors. *Maternal-Fetal Endocrinology*. 2nd. ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 10: 161-170.

41. **Cole LA.** New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7(8): 1-37. Disponible en: <http://www.rbej.com/content/pdf/1477-7827-7-8.pdf>

42. **Falcone T, Little AB.** Chapter 2. Placental Polypeptides. En: Tulchinsky D, Little AB, editors. *Maternal-Fetal Endocrinology*. 2nd. Edition. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 2: 15-32.

43. **Karabulut AK, Layfield R, Pratten MK.** Growth promoting effects of human pla-

cental lactogen during early organogenesis: a link to insulin-like growth factors. *J Anat.* 2001; 198 (pt 6): 651-62. Disponible en:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1468255&blobtype=pdf>

44. **Mann PE, Bridges RS.** Lactogenic hormone regulation of maternal behavior. *Prog Brain Res* 2001; 133: 251-262.

45. **Cranny A, Crowley P, Whelan A.** Effects of human placental lactogen on the expression of CD163 and CD14 on human monocytes in culture. *Clin Exp Immunol* 2002 128(2): 275-278.

46. **Mittal P, Hassan SS, Espinoza J, Kusanovic JP, Edwin S, Gotsch F, Erez O et al.** The effect of gestational age and labor on placental growth hormone in amniotic fluid. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18(2): 174-179.

47. **Chellakooty M, Skibsted L, Skouby SO, Andersson AM, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE et al.** Longitudinal study of serum placental GH in 455 normal pregnancies: correlation to gestational age, fetal gender, and weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2734-39.

48. **Mittal P, Espinoza J, Hassan S, Kusanovic JP, Edwin SS, Nien JK, Gotsch F.** Placental growth hormone is increased in the maternal and fetal serum of patients with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20(9): 651-659. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=17701665>.

49. **Falcone T, Little AN.** Placental Synthesis of Steroid Hormones. En: Tulchinsky D, Little AB, editors. *Maternal-Fetal Endocrinology*. 2nd. ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 1: 1-14.

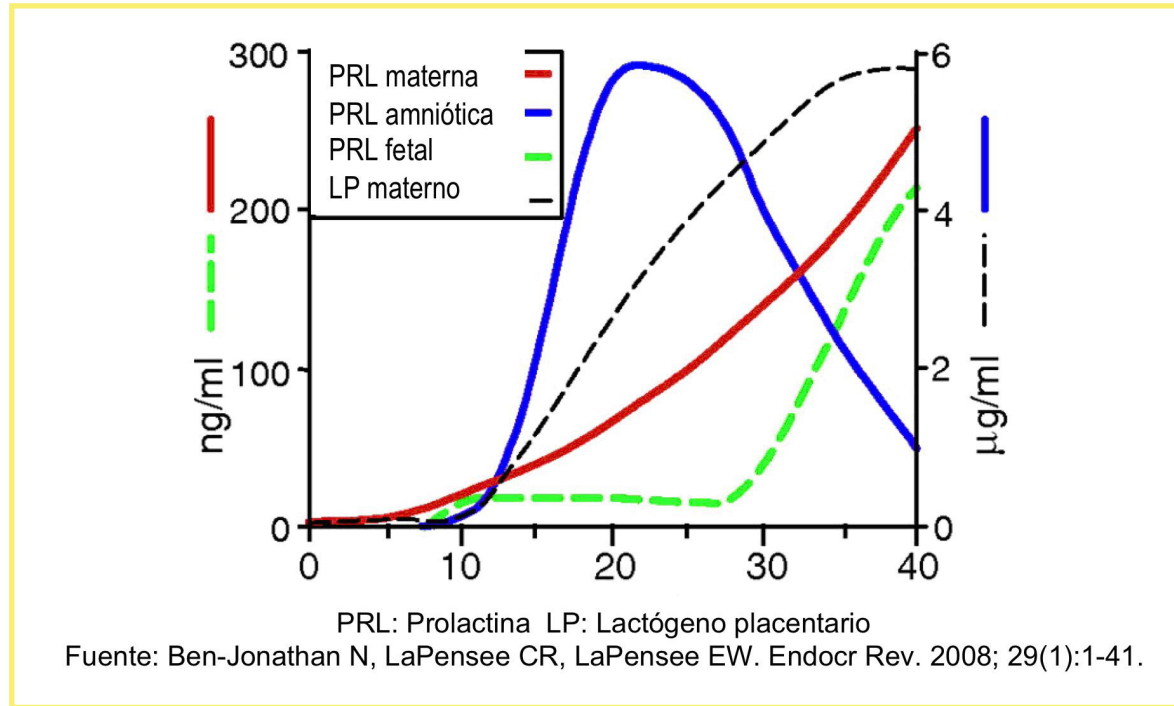


Figura 1

Niveles de prolactina materna, amniótica y fetal, y de lactógeno placentario, durante la gestación en humanos (4)

Capítulo
3

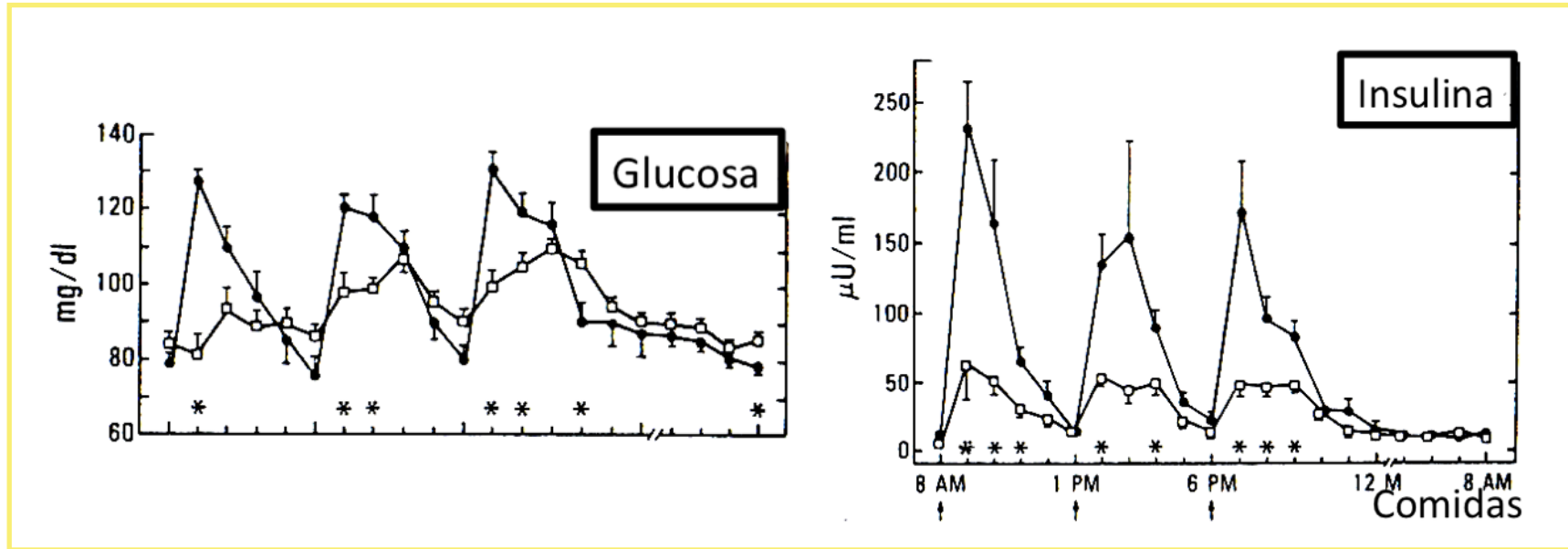


Figura 2

Efectos de la gestación normal sobre el comportamiento de la glucosa y la insulina

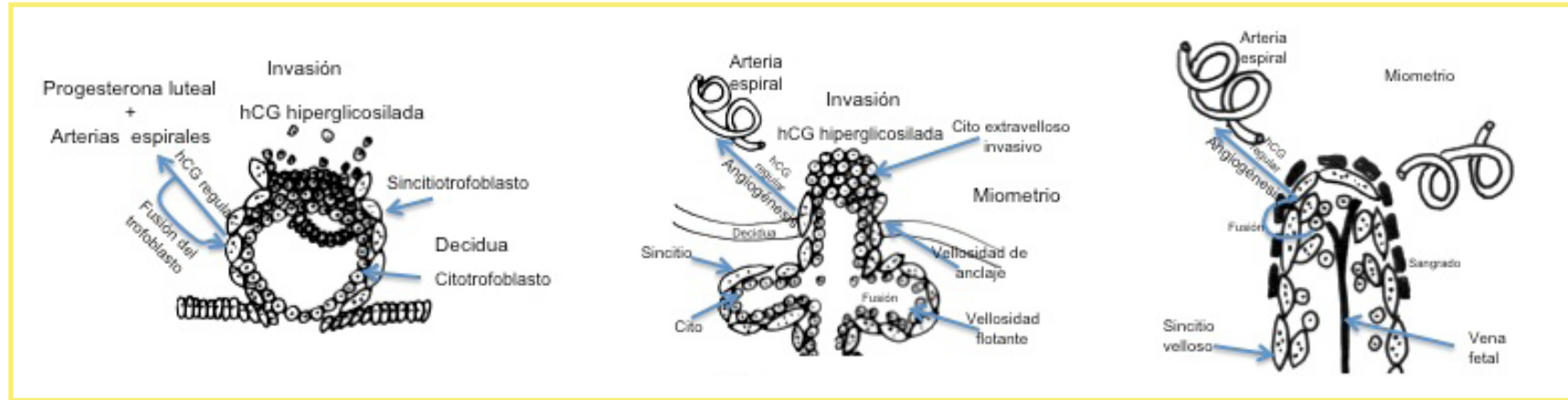


Figura 3

Función de las hCG

Tabla 1

Mediana y percentiles 2,5, 5,0 y 97,5 de la concentración de TSHsegún la edad gestacional*

Edad gestacional (semanas)	Percentil 2,5	Mediana (Percentil 50,0)	Percentil 97,5
6	0,23	1,36	4,94
7	0,14	1,21	5,09
8	0,09	1,01	4,93
9	0,03	0,84	4,04
10	0,02	0,74	3,12
11	0,01	0,76	3,65
12	0,01	0,79	3,32
13	0,01	0,78	4,05
14	0,01	0,85	3,33
15	0,02	0,92	3,40
16	0,04	0,92	2,74
17	0,02	0,98	3,32

Edad gestacional (semanas)	Percentil 2,5	Mediana (Percentil 50,0)	Percentil 97,5
18	0,17	1,07	3,48
19	0,22	1,07	3,03
20	0,25	1,11	3,20
21	0,28	1,21	3,04
22	0,26	1,15	4,09
23	0,25	1,08	3,02
24	0,34	1,13	2,99
25	0,30	1,11	2,82
26	0,20	1,07	2,89
27	0,36	1,11	2,84
28	0,30	1,03	2,78
29	0,31	1,07	3,14

Edad gestacional (semanas)	Percentil 2,5	Mediana (Percentil 50,0)	Percentil 97,5
30	0,20	1,07	3,27
31	0,23	1,06	2,1
32	0,31	1,07	2,98
33	0,31	1,20	5,25
34	0,20	1,18	3,18
35	0,30	1,20	3,41
36	0,33	1,31	4,59
37	0,37	1,35	6,40
38	0,23	1,16	4,33
39	0,57	1,59	5,14
≥ 40	0,38	1,68	5,43

* Datos de Dashe JS, et al., 2005 (12).

Tabla 2

Concentraciones de TBG y hormonas tiroideas en gestantes y población adulta

Pruebas	Gestación	Adultos
TBG ($\mu\text{g/dL}$)	20-40	7-15
Tiroxina (T4) ($\mu\text{g/dL}$)	7-15	5-11
Triyodotironina (T3) (ng/dL)	100-250	70-200
T4 libre (ng/dL)	0,8-2,0	0,8-2,3

Tabla 3

Efectos endocrinos y paracrinos de la insulina (23)

Efectos a nivel hepático	Acciones anabólicas	Promueve el almacenamiento de glucógeno (induce glucokinasa y glucógeno-sintetasa, inhibe la fosforilasa).	Efectos a nivel del tejido adiposo	Aumento del almacenamiento de triglicéridos	La insulina induce y activa la lipoproteinlipasa endotelial para hidrolizar triglicéridos de las lipoproteínas.	
		Aumenta la síntesis de triglicéridos y la formación de VLDL.			El transporte de glucosa hacia las células suministra α -glicerol fosfato que permite la esterificación de los ácidos grasos suministrados por el transporte de lipoproteínas (síntesis de triglicéridos).	
	Reversión de efectos	Inhibe glucógenolisis.catabólicos de la deficiencia de insulina		Efectos paracrinos	Sobre las células A	Inhibe la lipasa intracelular (o lipasa hormono-sensible), con lo cual se inhibe la lisis de triglicéridos intracelulares.
		Inhibe la conversión de ácidos grasos y amnioácidos a cetoácidos.				Reduce la secreción de glucagón.
Inhibe la conversión de aminoácidos a glucosa (gluconeogénesis).	La somatostatina, que es liberada por las células D (o δ) en respuesta a la mayoría de los mismos estímulos secretagogos de insulina, también inhibe la secreción de glucagón.					
Efectos a nivel muscular	Aumento de la síntesis de proteínas	Aumenta el transporte de aminoácidos.				
		Aumenta la síntesis ribosomal de proteínas.				
	Aumento de la síntesis de glucógeno	Aumenta el transporte de glucosa.				
		Aumenta la glucógeno sintetasa e inhibe la fosforilasa.				

Tabla 4

Cambios endocrinológicos durante el embarazo

Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)	Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)
Hipófisis	Prolactina	Aumento hasta el término	200 ng/mL [9 nmol/L] (término)	Proteínas placentarias	hCG	Pico a las 10 semanas, luego disminuye, y <i>plateau</i>	100.000 mUI/mL (10 semanas)
	LH y FSH	Niveles bajos			hLP	Aumento paralelo al peso placentario	5-25 µg/mL [0,2-1 µmol/L] (término)
	GH	Disminuye		Placenta y cuerpo lúteo	Progesterona	Aumento lineal	190 ng/mL [552 nmol/L] (término)
	ACTH	Sin cambios			17-hidroxiprogesterona	Pico a las 5 semanas, luego declinación	6 ng/mL [19 nmol/L] (5 semanas)
	TSH	Alcanza un nadir en el primer trimestre y luego aumenta, alcanzando <i>plateau</i>		Esteroides feto-placentarios	Estriol	Incremento hasta el término	15-17 ng/mL [55-62 nmol/L] (término)
Tiroides	T4 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	150 ng/mL [193 pmol/L]		Estradiol	Incremento hasta el término	12-15 ng/mL [42-52 mol/L] (término)
	T4 libre	Sin cambios	30 pg/mL [38,6 pmol/L]		Estrona	Incremento hasta el término	5-7 ng/mL [18,5-26 nmol/L] (término)
	T3 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	2 ng/mL – 3,1 nmol/L		Testosterona	Aumento hasta 10 veces	2.000 pg/mL [6,9 nmol/L] (término)
	T3 libre	Sin cambios	4 pg/mL – 5,1 pmol/L		DHEA	Disminuye	5 ng/mL [17,3 nmol/L] (pregestacional)
Suprarrenal	Cortisol	Aumenta 2-3 veces	300 ng/mL [0,83 µmol/L] (término)		Androstendiona	Pequeño aumento	2.6 ng/mL [9 nmol/L] (término)
	Aldosterona	Plateau a las 34 semanas, leve aumento cerca del término	100 ng/mL [277 nmo/L] (término)	Con base en los datos de Taylor RN y Lebovic DI, (3).			
	DOCA	Aumento 10 veces	1.200 pg/mL (3,48 nmol/L) (término)				

Tabla 4

Cambios endocrinológicos durante el embarazo

Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)	Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)
Hipófisis	Prolactina	Aumento hasta el término	200 ng/mL [9 nmol/L] (término)	Proteínas placentarias	hCG	Pico a las 10 semanas, luego disminuye, y <i>plateau</i>	100.000 mUI/mL (10 semanas)
	LH y FSH	Niveles bajos			hLP	Aumento paralelo al peso placentario	5-25 µg/mL [0,2-1 µmol/L] (término)
	GH	Disminuye		Placenta y cuerpo lúteo	Progesterona	Aumento lineal	190 ng/mL [552 nmol/L] (término)
	ACTH	Sin cambios			17-hidroxiprogesterona	Pico a las 5 semanas, luego declinación	6 ng/mL [19 nmol/L] (5 semanas)
	TSH	Alcanza un nadir en el primer trimestre y luego aumenta, alcanzando <i>plateau</i>		Esteroides feto-placentarios	Estriol	Incremento hasta el término	15-17 ng/mL [55-62 nmol/L] (término)
Tiroides	T4 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	150 ng/mL [193 pmol/L]		Estradiol	Incremento hasta el término	12-15 ng/mL [42-52 mol/L] (término)
	T4 libre	Sin cambios	30 pg/mL [38,6 pmol/L]		Estrona	Incremento hasta el término	5-7 ng/mL [18,5-26 nmol/L] (término)
	T3 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	2 ng/mL – 3,1 nmol/L		Testosterona	Aumento hasta 10 veces	2.000 pg/mL [6,9 nmol/L] (término)
	T3 libre	Sin cambios	4 pg/mL – 5,1 pmol/L		DHEA	Disminuye	5 ng/mL [17,3 nmol/L] (pregestacional)
Suprarrenal	Cortisol	Aumenta 2-3 veces	300 ng/mL [0,83 µmol/L] (término)		Androstendiona	Pequeño aumento	2.6 ng/mL [9 nmol/L] (término)
	Aldosterona	Plateau a las 34 semanas, leve aumento cerca del término	100 ng/mL [277 nmo/L] (término)	Con base en los datos de Taylor RN y Lebovic DI, (3).			
	DOCA	Aumento 10 veces	1.200 pg/mL (3,48 nmol/L) (término)				

Tabla 4

Cambios endocrinológicos durante el embarazo

Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)
Hipófisis	Prolactina	Aumento hasta el término	200 ng/mL [9 nmol/L] (término)
	LH y FSH	Niveles bajos	
	GH	Disminuye	
	ACTH	Sin cambios	
	TSH	Alcanza un nadir en el primer trimestre y luego aumenta, alcanzando <i>plateau</i>	
Tiroides	T4 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	150 ng/mL [193 pmol/L]
	T4 libre	Sin cambios	30 pg/mL [38,6 pmol/L]
	T3 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	2 ng/mL – 3,1 nmol/L
	T3 libre	Sin cambios	4 pg/mL – 5,1 pmol/L
Suprarrenal	Cortisol	Aumenta 2-3 veces	300 ng/mL [0,83 µmol/L] (término)
	Aldosterona	Plateau a las 34 semanas, leve aumento cerca del término	100 ng/mL [277 nmo/L] (término)
	DOCA	Aumento 10 veces	1.200 pg/mL (3,48 nmol/L] (término)

Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)
Proteínas placentarias	hCG	Pico a las 10 semanas, luego disminuye, y <i>plateau</i>	100.000 mUI/mL (10 semanas)
	hLP	Aumento paralelo al peso placentario	5-25 µg/mL [0,2-1 µmol/L] (término)
Placenta y cuerpo lúteo	Progesterona	Aumento lineal	190 ng/mL [552 nmol/L] (término)
	17-hidroxiprogesterona	Pico a las 5 semanas, luego declinación	6 ng/mL [19 nmol/L] (5 semanas)
Esteroides feto-placentarios	Estriol	Incremento hasta el término	15-17 ng/mL [55-62 nmol/L] (término)
	Estradiol	Incremento hasta el término	12-15 ng/mL [42-52 mol/L] (término)
	Estrona	Incremento hasta el término	5-7 ng/mL [18,5-26 nmol/L] (término)
	Testosterona	Aumento hasta 10 veces	2.000 pg/mL [6,9 nmol/L] (término)
	DHEA	Disminuye	5 ng/mL [17,3 nmol/L] (pregestacional)
	Androstendiona	Pequeño aumento	2.6 ng/mL [9 nmol/L] (término)

Con base en los datos de Taylor RN y Lebovic DI, (3).

Tabla 4

Cambios endocrinológicos durante el embarazo

Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)	Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)
Hipófisis	Prolactina	Aumento hasta el término	200 ng/mL [9 nmol/L] (término)	Proteínas placentarias	hCG	Pico a las 10 semanas, luego disminuye, y <i>plateau</i>	100.000 mUI/mL (10 semanas)
	LH y FSH	Niveles bajos			hLP	Aumento paralelo al peso placentario	5-25 µg/mL [0,2-1 µmol/L] (término)
	GH	Disminuye			Placenta y cuerpo lúteo	Progesterona	Aumento lineal
	ACTH	Sin cambios		17-hidroxiprogesterona		Pico a las 5 semanas, luego declinación	6 ng/mL [19 nmol/L] (5 semanas)
	TSH	Alcanza un nadir en el primer trimestre y luego aumenta, alcanzando <i>plateau</i>		Esteroides feto-placentarios	Estriol	Incremento hasta el término	15-17 ng/mL [55-62 nmol/L] (término)
Tiroides	T4 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	150 ng/mL [193 pmol/L]		Estradiol	Incremento hasta el término	12-15 ng/mL [42-52 mol/L] (término)
	T4 libre	Sin cambios	30 pg/mL [38,6 pmol/L]		Estrona	Incremento hasta el término	5-7 ng/mL [18,5-26 nmol/L] (término)
	T3 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	2 ng/mL – 3,1 nmol/L		Testosterona	Aumento hasta 10 veces	2.000 pg/mL [6,9 nmol/L] (término)
	T3 libre	Sin cambios	4 pg/mL – 5,1 pmol/L		DHEA	Disminuye	5 ng/mL [17,3 nmol/L] (pregestacional)
Suprarrenal	Cortisol	Aumenta 2-3 veces	300 ng/mL [0,83 µmol/L] (término)	Androstendiona	Pequeño aumento	2.6 ng/mL [9 nmol/L] (término)	
	Aldosterona	Plateau a las 34 semanas, leve aumento cerca del término	100 ng/mL [277 nmo/L] (término)	Con base en los datos de Taylor RN y Lebovic DI, (3).			
	DOCA	Aumento 10 veces	1.200 pg/mL (3,48 nmol/L) (término)				

Tabla 4

Cambios endocrinológicos durante el embarazo

Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)
Hipófisis	Prolactina	Aumento hasta el término	200 ng/mL [9 nmol/L] (término)
	LH y FSH	Niveles bajos	
	GH	Disminuye	
	ACTH	Sin cambios	
	TSH	Alcanza un nadir en el primer trimestre y luego aumenta, alcanzando <i>plateau</i>	
Tiroides	T4 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	150 ng/mL [193 pmol/L]
	T4 libre	Sin cambios	30 pg/mL [38,6 pmol/L]
	T3 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	2 ng/mL – 3,1 nmol/L
	T3 libre	Sin cambios	4 pg/mL – 5,1 pmol/L
Suprarrenal	Cortisol	Aumenta 2-3 veces	300 ng/mL [0,83 µmol/L] (término)
	Aldosterona	Plateau a las 34 semanas, leve aumento cerca del término	100 ng/mL [277 nmo/L] (término)
	DOCA	Aumento 10 veces	1.200 pg/mL (3,48 nmol/L] (término)

Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)
Proteínas placentarias	hCG	Pico a las 10 semanas, luego disminuye, y <i>plateau</i>	100.000 mUI/mL (10 semanas)
	hLP	Aumento paralelo al peso placentario	5-25 µg/mL [0,2-1 µmol/L] (término)
Placenta y cuerpo lúteo	Progesterona	Aumento lineal	190 ng/mL [552 nmol/L] (término)
	17-hidroxiprogesterona	Pico a las 5 semanas, luego declinación	6 ng/mL [19 nmol/L] (5 semanas)
Esteroides feto-placentarios	Estriol	Incremento hasta el término	15-17 ng/mL [55-62 nmol/L] (término)
	Estradiol	Incremento hasta el término	12-15 ng/mL [42-52 mol/L] (término)
	Estrona	Incremento hasta el término	5-7 ng/mL [18,5-26 nmol/L] (término)
	Testosterona	Aumento hasta 10 veces	2.000 pg/mL [6,9 nmol/L] (término)
	DHEA	Disminuye	5 ng/mL [17,3 nmol/L] (pregestacional)
	Androstendiona	Pequeño aumento	2.6 ng/mL [9 nmol/L] (término)

Con base en los datos de Taylor RN y Lebovic DI, (3).

Tabla 4

Cambios endocrinológicos durante el embarazo

Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)	Sistemas	Hormonas	Comportamiento	Concentración máxima (tiempo)
Hipófisis	Prolactina	Aumento hasta el término	200 ng/mL [9 nmol/L] (término)	Proteínas placentarias	hCG	Pico a las 10 semanas, luego disminuye, y <i>plateau</i>	100.000 mUI/mL (10 semanas)
	LH y FSH	Niveles bajos			hLP	Aumento paralelo al peso placentario	5-25 µg/mL [0,2-1 µmol/L] (término)
	GH	Disminuye		Placenta y cuerpo lúteo	Progesterona	Aumento lineal	190 ng/mL [552 nmol/L] (término)
	ACTH	Sin cambios			17-hidroxiprogesterona	Pico a las 5 semanas, luego declinación	6 ng/mL [19 nmol/L] (5 semanas)
	TSH	Alcanza un nadir en el primer trimestre y luego aumenta, alcanzando <i>plateau</i>		Esteroides feto-placentarios	Estriol	Incremento hasta el término	15-17 ng/mL [55-62 nmol/L] (término)
Tiroides	T4 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	150 ng/mL [193 pmol/L]		Estradiol	Incremento hasta el término	12-15 ng/mL [42-52 mol/L] (término)
	T4 libre	Sin cambios	30 pg/mL [38,6 pmol/L]		Estrona	Incremento hasta el término	5-7 ng/mL [18,5-26 nmol/L] (término)
	T3 total	Aumenta durante el primer trimestre; luego, <i>plateau</i>	2 ng/mL – 3,1 nmol/L		Testosterona	Aumento hasta 10 veces	2.000 pg/mL [6,9 nmol/L] (término)
	T3 libre	Sin cambios	4 pg/mL – 5,1 pmol/L		DHEA	Disminuye	5 ng/mL [17,3 nmol/L] (pregestacional)
Suprarrenal	Cortisol	Aumenta 2-3 veces	300 ng/mL [0,83 µmol/L] (término)		Androstendiona	Pequeño aumento	2.6 ng/mL [9 nmol/L] (término)
	Aldosterona	Plateau a las 34 semanas, leve aumento cerca del término	100 ng/mL [277 nmo/L] (término)	Con base en los datos de Taylor RN y Lebovic DI, (3).			
	DOCA	Aumento 10 veces	1.200 pg/mL (3,48 nmol/L) (término)				