

## ANDRÓGENOS Y ESTRADIOL SÉRICOS EN PREECLÁMPTICAS.

**Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Elvia Peña-Paredes, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Peggy González-Rodríguez**

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Maternidad "Dr. Nerio Beloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Venezuela. Teléfono: 0416-2605233. E-mail: sippenbauch@medscape.com

### *Resumen .*

El objetivo del estudio fue comparar las concentraciones plasmáticas de andrógenos y estradiol en preeclámpticas con embarazadas normotensas controles. Se seleccionaron 70 pacientes que asistieron a la emergencia de obstetricia del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, quienes fueron divididas en dos grupos mediante un muestreo no probabilístico. Los grupos consistieron en 35 preeclámpticas (grupo A) y 35 embarazadas normotensas (grupo B), consideradas como controles y estudiadas, igualmente, desde el comienzo. Se midieron las concentraciones plasmáticas de testosterona total y testosterona libre, androstenodiona, sulfato de dehidroepiandrosterona y estradiol. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna y en el peso materno entre las preeclámpticas y las controles. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del estudio, la presión arterial sistólica y diastólica, el peso del recién nacido y la presencia de proteinuria ( $p < 0.05$ ). Las concentraciones plasmáticas de testosterona total, libre y sulfato de dehidroepiandrosterona fueron significativamente superiores en las preeclámpticas comparadas con las pacientes controles ( $p < 0,05$ ). Las concentraciones de androstenodiona no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo A con las pacientes del grupo. Se encontraron concentraciones plasmáticas de estradiol estadísticamente más bajas en las preeclámpticas que en las pacientes controles ( $p < 0,05$ ). En conclusión, las preeclámpticas muestran diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de andrógenos y estradiol cuando se comparan con normotensas.

**Palabras claves:** Preeclampsia, normotensas, andrógenos, estradiol.

### *Abstract.*

#### **Serum androgens and estradiol in preeclampsia women**

The objective of this research was to compare plasma concentrations of androgens and estradiol in preeclamptic patients with normotensive patients. Seventy patients who assisted to obstetric emergency at Hospital Central "Dr.

Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela, were selected and divided in two groups using a non-probabilistic sampling method. Groups consisted in 35 preeclamptic patients (group A) and 35 normotensive pregnant women (group B), considered as controls and studied similarly from the beginning. Plasma concentrations of total and free testosterone, androstenedione, dehidroepiandrosterone sulphate and estradiol were measured. There was not significant statistical differences in mean age and maternal weight between preeclamptic patients and controls. There were significant differences in gestational age at the moment of delivery, systolic and diastolic blood pressures, newborn weight and presence of proteinuria ( $p < 0,05$ ). Plasma concentrations of total and free testosterone and dehidroepiandrosterone sulphate were significantly higher in preeclamptic patients compared with controls ( $p < 0,05$ ). While androstenedione concentrations were not significantly different when compared group A with patients of group B. There was a significant lower concentration of estradiol in preeclamptic patients when were compared to control patients ( $p < 0,05$ ). In conclusion, preeclamptic patients showed a statistical significant differences in plasma concentrations of androgens and estradiol when compared to normotensive controls.

**Key words:** Preeclampsia, normotensive, androgens, estradiol.

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un desorden hipertensivo que ocurre en 6-7% de las mujeres nulíparas y en 25% de los embarazos de alto riesgo (Sibai et al. 1993, Levine et al. 1997, Caritis et al. 1998).

Complica el 14-20% de los embarazos múltiples, el 20-40% de las embarazadas con enfermedades renales y vasculares crónicas y 30% de las pacientes con anomalías uterinas mayores (Williams et al. 1982). Se ha reconocido como una causa mayor de morbilidad y mortalidad materna y fetal (Lin et al. 1982, Atrash et al. 1990). Aunque la etiología de la preeclampsia se desconoce y su fisiopatología no se conoce completamente, los investigadores han invertido una considerable cantidad de tiempo estudiando los marcadores bioquímicos y hematológicos maternos que puedan predecir la aparición de la preeclampsia antes que se presenten los síntomas. Los marcadores como gonadotropina coriónica, ácido úrico, angiotensina II, calcio urinario, calcitriol, fibronectina y activación de plaquetas, se han evaluado por su papel en la preeclampsia (Lin et al. 1982).

Acromite et al. (1999) encontraron altas concentraciones de testosterona en primigestas preeclámpticas comparadas con embarazadas normotensas. Estos investigadores sugieren que esto se debe al aumento de las concentraciones de inhibina sérica, la cual está asociada a la preeclampsia y a un incremento en las concentraciones circulantes de andrógenos en mujeres no embarazadas (Muttukrishna et al. 1997, Pigny et al. 1997).

Durante el embarazo, el principal cambio en las concentraciones de andrógenos es el aumento de la testosterona. Al final del embarazo, las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales aumentan por la influencia de los estrógenos y la relación de testosterona libre se reduce de 0,9 a 0,2% (Rivarola et al. 1968, Forest et al. 1971, Ficicioglu 2003). La disminución de la testosterona

libre está relacionada con la disminución de su depuración metabólica durante el embarazo, ya que no se observa alteración en la producción de testosterona en la corteza de las suprarrenales ni en los ovarios. La placenta produce testosterona, pero esto no produce cambios en las concentraciones maternas (Ficicioglu et al. 2003). Los valores de testosterona fetal son más altos que los maternos debido a que no existe transferencia de andrógenos a través de la placenta durante el embarazo. Las concentraciones de androstenediona aumentan durante el embarazo junto con el aumento de la producción (Rivarola et al. 1968). Una gran proporción de la androstenediona es convertida en estrógeno durante el embarazo. A pesar del incremento de las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales, no existen modificaciones de la fijación de esta hormona a la proteína. Los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) disminuyen durante el embarazo y en forma paralela aumenta el porcentaje que se une a la proteína (Belisle et al. 1977, Ficicioglu et al. 2003). El S-DHEA es el mayor sustrato de estrógenos maternos (MacDonald et al. 1965, Ficicioglu et al. 2003).

El objetivo del estudio fue comparar las concentraciones plasmáticas de andrógenos y de estradiol en preeclámpticas con embarazadas normotensas controles.

## METODOLOGÍA.

Se seleccionaron 70 pacientes que asistieron a la emergencia de obstetricia del Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela, se dividieron en dos grupos mediante un muestreo no probabilístico. Los grupos consistieron en embarazadas preeclámpticas (grupo A) y embarazadas normotensas (grupo B), consideradas como controles y estudiadas, igualmente, desde el comienzo. La preeclampsia se definió como presión arterial mayor de 140/90 mm de Hg en dos o más ocasiones con cuatro horas de

diferencia entre las mediciones después de la vigésima semana de gestación, con proteinuria de más de dos cruces, en dos ocasiones con seis horas de diferencia. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso. Ninguna paciente de los casos ni de los controles tenía historia de enfermedad cardiovascular, renal o endocrina, ni diagnóstico de diabetes gestacional. Solo se incluyeron pacientes nulíparas. Las muestras de

S-DHEA y estradiol. Se aceptó un nivel de significancia de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Las características de los grupos A (preeclámpticas) y B (controles) se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias en la edad materna ni en el promedio de peso materno entre las preeclámpticas y los controles. Se encontraron diferencias

Tabla 1. Características demográficas

	Grupo A. Preeclámpticas (n = 35)	Grupo B. Controles (n = 35)	P
Edad (años)	20.80 ± 2.59	21.71 ± 2.69	ns
Edad gestacional (semanas)	35.69 ± 1.16	38.46 ± 1.17	<0.05
Presión arterial sistólica	159.34 ± 5.21	119.94 ± 2.90	<0.05
Presión arterial diastólica	96.49 ± 2.93	73.14 ± 5.15	<0.05
Peso materno (kg)	90.37 ± 8.39	85.94 ± 7.36	ns
Peso del recién nacido (g)	2546.86 ± 125.51	3603.46 ± 98.11	<0.05
Proteinuria (n)	35/35	0/35	<0.05
Valores expresados en promedio ± DE. ns = no significativo			

sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y en el grupo de estudio inmediatamente después del diagnóstico. Las muestras se tomaron de la vena antecubital y se dejaron coagular a temperatura ambiente, posteriormente fueron centrifugadas y almacenadas a -80° C.

La testosterona total y la testosterona libre se midieron por extracción y radioinmunoensayo y el S-DHEA por radioinmunoensayo. Las concentraciones de estradiol y de androstenodiona se midieron utilizando radioinmunoensayo posterior a la extracción con un solvente inorgánico y purificación por cromatografía. Los coeficientes de variación

estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del estudio, las presiones arteriales sistólica y diastólica, el peso del recién nacido y la presencia de proteinuria ( $p < 0,05$ ).

En la tabla 2, se muestra n los valores promedio de las hormonas. Las concentraciones plasmáticas de testosterona total (44,85 ± 8,06 ng/ml para el grupo A comparadas con 25,16 ± 6,45 ng/ml en el grupo B, figura 1), testosterona libre (4,55 ± 0,76 pg/ml para el grupo A comparadas con 2,21 ± 0,78 pg/ml para el grupo B, figura 2) y S-DHEA (168,83 ± 29,12 pg/100 ml en el grupo A comparadas con 92,97 ± 22,72 pg/100 ml en el grupo B, figura 3)

Tabla 2. Concentraciones plasmáticas de hormonas.

	Grupo A. Preeclámpticas (n = 35)	Grupo B. Controles (n = 35)	P
Testoterona total (ng/ml)	44.85 ± 8.06	25.16 ± 6.45	<0.05
Testoterona libre (pg/ml)	4.55 ± 0.76	2.21 ± 0.78	<0.05
Androsterodiona (ng/ml)	2.24 ± 0.38	2.09 ± 0.64	ns
Sulfato de dehidroepiandrosterona (pg/100 ml)	168.83 ± 29.12	92.97 ± 22.72	<0.05
Valores expresados en promedio ± DE. ns = no significativo			

fueron de 8,6% para el S-DHEA, 10,2% para la androstenodiona, 6,2% para la testosterona libre, 9,6% para la testosterona total y 13,7% para el estradiol.

Los datos se presentan como valores promedios +/- desviación estándar. El análisis estadístico entre los dos grupos se realizó con la prueba t de Student para datos no relacionados para comparar las características demográficas y las concentraciones de testosterona total, testosterona libre, androstenodiona,

fueron significativamente superiores en las preeclámpticas comparadas con las pacientes controles ( $p < 0,05$ ). Las concentraciones de androstenodiona (2,24 ± 0,38 ng/ml en el grupo A comparadas con 2,09 ± 0,64 ng/ml en el grupo B, figura 4) no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo A con las pacientes del grupo B ( $p < 0,05$ ).

También se encontraron concentraciones plasmáticas estadísticamente más bajas de estradiol en las preeclámpticas (71,65 +/- 17,23 pg/ml) al compararlas con las pacientes controles (98,39 +/- 19,59 pg/ml;  $p < 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

Se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de testosterona total, testosterona libre, S-DHEA y estradiol entre las preeclámpticas y las pacientes normotensas. Estos hallazgos son similares a estudios previos. Se han propuesto varias teorías para explicar la etiología de la preeclampsia (Higgins et al. 1998): daño de las células endoteliales, disminución de la perfusión placentaria, cambios en la reactividad vascular, diferencias entre la prostaciclina ( $PGI_2$ ) y el tromboxano ( $T_xA_2$ ), factores genéticos, aumento de la irritabilidad del sistema nervioso e isquemia uterina. También se ha involucrado a la hiperreactividad vascular hemostática inducida por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la trombocitosis y los eicosanoides como responsables de la enfermedad (Dejong et al. 1991, Acromite et al. 1999). La teoría más aceptada es que la preeclampsia está caracterizada por una escasa invasión por parte del trofoblasto y falta de conversión de las estrechas arterias espirales, ya que la conversión de estas arterias en grandes vasos competentes es considerada uno de los pasos esenciales en la placentación normal (Goldman-Wohl et al. 2002). Se piensa que la isquemia placentaria produce una amplia

activación/disfunción del endotelio vascular materno que resulta en el aumento de la producción de endotelina y tromboxano ( $T_xA_2$ ), (sustancias vasoconstrictoras), incrementando la sensibilidad vascular a la angiotensina II y disminuyendo la formación de sustancias vasodilatadores como el óxido nítrico y la prostaciclina ( $PGI_2$ ). Estas anomalías endoteliales causan hipertensión con alteración de la natriuresis renal e incremento de la resistencia vascular periférica (Granger et al. 2001). Estudios previos (Acromite et al. 1999) reportaron concentraciones significativamente más altas de testosterona total y libre, aunque no encontraron diferencias en las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales, la S-DHEA o el estradiol en las preeclámpticas comparado con las controles normotensas (Acromite et al. 1999). Se piensa que las concentraciones de andrógenos, y especialmente la testosterona, extremadamente altas en las preeclámpticas, juegan un papel en la

patogénesis de la enfermedad (Pigny et al. 1997). Las diferencias encontradas en la testosterona total, testosterona libre, S-DHEA y estradiol podrían ser indicadoras de esta posibilidad.

Varios investigadores demostraron que los andrógenos disminuyen la producción de prostaciclina *in vitro* e incrementan la producción de eicosanoides, incluyendo el tromboxano (Acromite et al. 1999, Ficicioglu et al. 2003). La alteración de la relación tromboxano / prostaciclina producida por los andrógenos lleva a constricción vascular similar a la observada en la preeclampsia. Ajayi et al. (1995), en un estudio basado en el hecho de que la enfermedad vascular trombótica es más frecuente en los hombres en comparación con las mujeres premenopáusicas, demostraron que existe una correlación positiva entre los niveles de testosterona plasmática y los receptores de tromboxano.

Laivouri et al. (1998) compararon mujeres no embarazadas con historia de preeclampsia severa en embarazos previos con controles normotensas y concluyeron que el antecedente de la presencia de preeclampsia se asocia con una elevación de las concentraciones de testosterona libre. Las concentraciones de testosterona total, usadas para calcular la testosterona libre, también fueron más altas en las preeclámpticas que en los controles normales. En los hombres, existe evidencia de una correlación positiva entre las concentraciones altas de andrógenos (especialmente la testosterona) en la circulación y administrado por vía exógena con la hipertensión y ha sido bien establecido *in vivo* e *in vitro* (Bachmann et al. 1991). La administración de testosterona reduce significativamente la producción de prostaciclina en el endotelio de la aorta de los conejos (Wakasugi et al. 1989), mientras que aumenta la presión arterial y el depósito de colágeno en ratas (Seachrist et al. 2000). En estudios con animales se demostró que el tratamiento con testosterona acelera la respuesta del ácido araquidónico y la norepinefrina (Muttukrishna et al. 1997). También se ha reportado el desarrollo de hipertensión en un paciente de 65 años como una complicación del uso de testosterona tópica (Tangredi et al. 2001). Hay evidencias que apoyan la influencia que tienen los andrógenos sobre la reactividad vascular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, los eicosanoides y los trombocitos (Johnson et al. 1977, Bachmann et al. 1991, Acromite et al. 1999). Estos efectos se observan en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia. Igualmente en mujeres con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos (un síndrome que cursa con hiperandrogenemia) se observa un incremento en la incidencia de preeclampsia

independiente del índice de masa corporal (Ficicioglu et al. 2003).

Sowers et al. (2001) estudiaron 561 pacientes con edades entre 25 y 50 años y establecieron que el incremento del peso está asociado con un incremento en las concentraciones de hormonas sexuales. Esto no se observó en esta investigación, ya que se observaron diferencias estadísticamente no significativas en relación con el peso materno entre los casos y los controles.

Una limitación de la investigación fue la estimación de testosterona libre. Vermulen et al. (1999) compararon las mediciones y el cálculo de las concentraciones de testosterona libre y encontraron discrepancias durante el embarazo. Existe un incremento en la globulina fijadora de hormonas sexuales durante el embarazo. Además, el empleo de la fórmula que utiliza las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales para calcular la testosterona libre puede resultar en una subestimación de su valor real. Aunque no se conoce si el cálculo de la testosterona libre pudiese llevar a un error diferencial con respecto a la preeclampsia.

En conclusión, las preeclámpticas mostraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de andrógenos y de estradiol cuando se compararon con controles normotensas.

## REFERENCIAS

- Acromite M, Mantzoros C, Leach. 1999. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 180: 60-63.
- Ajayi A, Mathur R, Halushka P. 1995. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation* 91: 2742-2747.
- Atrash H, Koonin L, Lawson H. 1990. Maternal mortality in the United States, 1979-1986. *Obstet Gynecol* 76: 1055-1060.
- Bachmann J, Feltmer M, Ganten U et al. 1991. Sexual dimorphism of blood pressure: possible role of renin angiotensin system. *J Ster Biochem Mol Biol* 40: 511-515.
- Belisle S, Osathanondh R, Tulchinsky D. 1977. The effect of constant infusion of unlabelled DHEA- Son maternal plasma androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol and Metab* 45: 544-550.
- Caritis S, Sibai B, Hauth J. 1998. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 338: 701-705.
- Dejong C, Dekker G, Sibai B. 1991. The renin angiotensin aldosterone system in preeclampsia: a review. *Clin Perinatol* 18: 863-871.
- Ficicioglu C, Kutlu T. 2003. The role of androgens in the etiology and pathology of pre-eclampsia. *J Obstet Gynecol* 23: 134-137.
- Forest M, Anger I, Tapper A et al. 1971. Percentage binding of testosterone, androstenedione and DHEA in plasma at the time of delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 32: 417-425.
- Goldman-Wohl D, Yagel S. 2002. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to preeclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 187: 233-238.
- Granger J, Alexander B, Llinas M et al. 2001. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 38: 718-722.
- Higgins J, Brennecke S. 1998. Preeclampsia-still a disease of theories? *Curr Opin Obstet Gynecol* 10: 129-133.
- Johnson M, Ramey E, Ramuell P. 1977. Androgen mediated sensitivity in platelet aggregation. *Am J Physiol* 232: 381-385.
- Laivuori H, Kaaja R, Rutanen E. 1998. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 344-347.
- Levine R, Hauth J, Curet L. 1997. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 337: 69-76.
- Lin C, Lindheimer M, River P. 1982. Fetal outcome in hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142: 255-260.
- MacDonald P, Siiter P. 1965. Origin of estrogen in women pregnant with an anencephalic fetus. *J Clin Invest* 44: 465-474.
- Muttukrishna S, Knight P, Groome N. 1997. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia. *Lancet* 349: 1285-1288.
- Pigny P, Desailoud R, Cortet-Rudelli C. 1997. Serum-inhibin levels in polycystic ovarian syndrome: Relationship to the serum androstenedione level. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1939-1943.
- Rivarola M, Forest M, Migeon C. 1968. Testosterone, androstenedione and DHEA in plasma during pregnancy and at delivery: concentration and protein binding. *J Clin Endocrinol Metab* 28: 34-40.
- Seachrist D, Dunphy G, Daneshvar H et al. 2000. Testosterone increases blood pressure and cardiovascular and renal pathology in spontaneously hypertensive cats. *Blood Press* 9: 227-238.
- Sibai B, Caritis S, Thom E. 1993. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med* 329: 1213-1218.
- Sowers M, Beebe J, McConnell D. 2001. Testosterone concentrations in women aged 25-50 years: Associations with lifestyle, body composition, and ovarian status. *Am J Epidemiol* 153: 256-264.

Tangredi J, Buxton I. 2001. Hypertension as a complication of topical testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 35: 1205-1207.

Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman J. 1999. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3666-3672.

Wakasugi M, Noguchi T, Kazama Y et al. 1989. The

effects of sex hormones on the synthesis of prostacyclin (PG I<sub>2</sub>) by vascular tissues. *Prostaglandins* 37: 401-410.

Williams R, Creasy R, Cunningham G et al. 1982. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 59: 624-632.

Recibido: 13 abr 2007

Aceptado: 15 jun 2007