

Globulina fijadora de esteroides sexuales y preeclampsia

Gabriel Briones Vega,* Jorge Quiroz Rodríguez,*
Manuel Díaz de León Ponce,* Jesús Carlos Briones Garduño,*
Mario González y Rivera,* Aquiles R Ayala*

RESUMEN

La severidad de complicaciones que tiene la preeclampsia sobre la salud materno-fetal y el desconocimiento de su etiología han hecho imperativa la búsqueda de un marcador diagnóstico. En estados de hipertensión gestacional se ha visto que la globulina fijadora de esteroides sexuales o SHBG llega a disminuir antes de la semana 20 de gestación, por lo que su medición podría aprovecharse como un método preventivo. Se midieron las concentraciones séricas de SHBG en embarazadas normales y con preeclampsia, registrándose como hallazgo principal una elevación sensiblemente mayor ($p < 0.01$) en la población con hipertensión gestacional en contraposición con experiencias previas; dato difícil de explicar ante el estado hipoproteinémico de que se trata. Al parecer, la determinación de SHBG como marcador de preeclampsia podría ser útil, pero de acuerdo con los resultados se amerita de otros estudios de correlación clínica que ayuden a identificar mejor los grados de variabilidad en este tipo de pacientes.

Palabras clave: Globulina fijadora de esteroides sexuales, SHBG, preeclampsia, hipertensión gestacional, embarazo normal.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una enfermedad del embarazo que se caracteriza por la aparición de hipertensión ($> 130/90$ mm Hg) y proteinuria suscitadas comúnmente a partir de la segunda mitad de la gestación.¹ Su gravedad está dada por el alto índice de morbilidad y mortalidad tanto para la madre como

ABSTRACT

Maternal and fetal health complications due to preeclampsia along with its unknown etiology have made searching of a diagnostic marker an imperative. Former measurements of sexual hormone binding globulin (SHBG) in serum of patients with preeclampsia was found to be decreased even before the second half of gestation, opening the possibility as a mean of prevention. Hence we measured serum SHBG concentrations through radioimmunoassay in women with preeclampsia and normal pregnancy (controls). Women with gestational hypertensive disease, unexpectedly exhibited significant ($p < 0.01$) higher levels of SHBG than normal pregnant females, contrary to previous observations and despite the hypoproteinemic condition prevailing in preeclampsia.

Key words: Sexual steroid binding globulin, SHBG, preeclampsia, gestational hypertension, normal pregnancy.

el feto, además de desconocerse su etiología. Esto ha generado la necesidad de contar con algún marcador bioquímico de tipo predictivo con el fin de poder adoptar medidas terapéuticas eficientes.²

Recientemente se ha visto que la resistencia a la insulina abarca diferentes anomalías metabólicas que confieren riesgo elevado de padecer diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Varias características del síndrome de resistencia a la insulina como obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, inflamación sistémica y la fibrinólisis alterada, se ven asociadas a preeclampsia.³ Por otro lado, las mujeres con ovarios poliquísticos o diabetes gestacional, considerados como estados asociados a insulinoresistencia, tienen riesgo de presentar preeclampsia.

* Unidad de Investigación, Instituto Materno Infantil del Estado de México.

Recibido para publicación: 17/03/08. Aceptado: 09/12/08.

Correspondencia: Dr. Gabriel Briones Vega
Instituto Materno Infantil del Estado de México. Unidad de Investigación.
Paseo Colón s/n esq. Felipe Aquiles, Col. Villahogar,
50170 Toluca, Estado de México.

sia.⁴ Este conjunto de datos orillan a pensar que la resistencia insulínica participa en la génesis de preeclampsia.

La globulina fijadora de esteroides sexuales o SHBG es una glucoproteína que es sintetizada y secretada por el hígado con la finalidad de transportar estrógenos y testosterona en plasma. La síntesis de SHBG por el hígado se inhibe con la presencia de insulina, por lo que sus niveles disminuidos en circulación son considerados marcadores de hiperinsulinemia e insulinoresistencia.⁵ Un estudio prospectivo reciente dejó ver una asociación significativa entre resistencia a la insulina y niveles bajos de SHBG en preeclámpicas respecto a controles.⁶ Al parecer, la condición de hiperinsulinismo tiende a producir, por un mecanismo desconocido, mayores cantidades de testosterona durante el embarazo unido a obesidad, que condiciona por tanto una disminución en la producción de SHBG. Sin embargo, mujeres con preeclampsia y sin sobrepeso pueden tener SHBG disminuida sin correlacionar necesariamente con elevaciones de testosterona que inhiban la producción de SHBG.⁷ También se ha mencionado que la colestasis hepática del embarazo cursa con niveles plasmáticos bajos de SHBG y, por tanto, es posible que en los casos con hipertensión gestacional aunados a disminución de SHBG se hallen asociados a un cierto grado de colestasis intrahepática causal de este proceso.

Con objeto de evaluar la utilidad de SHBG como marcador de preeclampsia, se decidió efectuar su medición en el suero de pacientes con hipertensión gestacional y embarazadas normales, registrándose elevaciones sensibles en el primer grupo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos de estudio: Las pacientes estudiadas fueron atendidas en el Instituto Materno-Infantil del Estado de México (IMIEM); el Comité de Ética efectuó revisión y aprobación del protocolo, así como la carta de consentimiento informado elaborada y entregada a las pacientes. Se estudiaron un total de 93 mujeres que habían acudido a la consulta externa del hospital para control de su embarazo, estableciéndose como requisito que pudiesen ser vigiladas desde el primer trimestre del embarazo, a efecto de observar su evolución natural. Se excluyeron aquéllas con diabetes mellitus o gestacional, obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia. Siete mujeres desertaron del estudio pues dejaron de asistir a la consulta; un grupo ($n = 72$) exhibió evolución normal del embarazo y otro ($n = 14$) evolucionó a preeclampsia, por lo que fue necesario remitirlas a la Unidad de Cuidados Intensivos para su control, tratamiento y determinación de la etapa resolutive del embarazo.

Medición de SHBG: Las colecciones de sangre se efectuaron con base trimestral con objeto de poder registrar posibles variaciones en los niveles de SHBG. El suero se separó por centrifugación a 3,000 revoluciones por minuto (rpm) y congeló a temperatura $< 7.0^{\circ} \text{C}$ hasta su investigación. SHBG fue cuantificada por el método de radioinmunoanálisis (Peninsula Laboratories, California, USA). Los coeficientes de variación intra y extraensayo fueron inferiores a 10%.

Análisis estadístico: La base de datos se elaboró utilizando el sistema operativo SSPS versión 11.0, realizándose pruebas no paramétricas de Wilcoxon

Cuadro I. Diferencias en las concentraciones de globulina fijadora de esteroides sexuales (SHBG) (ng/mL) registradas en embarazadas normales y con preeclampsia.

Grupo	n	Media	DE	EE
Primer trimestre	74	63.78*	52.71	6.40
Segundo trimestre	37	102.94	80.27	83.20
Tercer trimestre	13	149.61	71.13	19.70
Preeclampsia	14	350.83**	43.00	11.40

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. Sensibilidad $> 10.0 \text{ ng/mL}$. DE = Desviación estándar. EE = error estándar.

para variables cuantitativas y aplicando tablas de contingencia de McNemar para las variaciones cualitativas.

RESULTADOS

Las cifras de SHBG registradas en el grupo estudiado se enlistan en el *cuadro I*; en el grupo de embarazadas normales se observa un incremento progresivo y sensible ($p < 0.05$) de valores durante el cambio del primero al segundo trimestre, mientras que del segundo al tercer trimestre no se registraron diferencias importantes ($p > 0.1$). Entre el grupo de gestantes con preeclampsia destacó que las concentraciones de SHBG fueran significativamente mayores ($p < 0.01$).

DISCUSIÓN

El hallazgo de SHBG en circulación sensiblemente mayor en pacientes preeclámpicas respecto a gestantes normales fue un tanto sorpresivo, debido a que la hipoproteinemia característica de este trastorno inclinaba a hacer pensar que las pacientes se encontraran con depleción mayor de SHBG, así como por las observaciones registradas en otras investigaciones sobre hipertensión arterial y/o resistencia a la insulina.⁷⁻¹⁰ La posibilidad de un error del laboratorio se ve anulada por cuanto que los valores registrados de SHBG en embarazadas normales servían de control y no demostraron elevación significativa de sus concentraciones durante el último trimestre, como sucedió en el caso de preeclámpicas. La posibilidad de que el incremento de SHBG en preeclampsia se haya debido a una especie de respuesta compensatoria intra o extrahepática no fue demostrable.

Aunque estos hallazgos discrepan en relación inversa respecto a lo publicado por Seely y colaboradores,⁸ aún cabe la posibilidad de utilizar la cuantificación de SHBG como marcador de preeclampsia, aunque debido a las diferencias reportadas, se requiere de un estudio prospectivo que incluya mediciones en paralelo de proteínas totales en suero y orina, así como otros índices metabólicos que permitan aclarar las diferencias encontradas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayala A. Endocrinología del embarazo. En: Medicina de la Reproducción Humana. México, DF: Azabache 2006. p. 424-440.
2. Leaños MA, Marquez AJ, Cardenas MGP, Chinolla-Arellano ZL, Rivera LR, Bermejo HS, Romero AJF, Alvarez JG, Ramos LJC, Ulloa AA. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2492-2499.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1689-1712.
4. Wolf M, Sandler L, Muñoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1563-1568.
5. Yen SSC, Jaffe R. Androgens and reproduction. In: Reproductive Endocrinology. New York: Saunders. 2006. p. 780-998.
6. ESHE/ASRM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81: 19-25.
7. Farag K, Hassan I, Ledger WL. Prediction of preeclampsia: Can it be achieved? Obstet Gynec Surv 2004; 59: 464-482.
8. Seely EW, Solomon G. Insulin resistance and its potential role in pregnancy induced hypertension. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2392-2398.
9. Wilson ML, Murphy T, Parn VL, Inles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. Obstet Gynecol Surv 2002; 58: 39-66.
10. López LM, Díaz de León M, Rodríguez AJ, Ayala AR. Preeclampsia-eclampsia: Un problema médico diferido. Gac Med Mex 1999; 135: 397-405.