



Hipotiroidismo subclínico asociado a hipertestosteronemia en el desarrollo de preeclampsia♦

Víctor Manuel Flores-Méndez,* Perla Dennice Aguilar-Roa**

RESUMEN

Introducción. La preeclampsia (P) presenta una tasa de mortalidad materna mundial de 6 a 12%. Su etiología es múltiple, dentro de ésta se encuentra el estudio de los factores hormonales. Una de las patologías más asociadas a la P es el hipotiroidismo, el cual se ha relacionado con severidad hasta en 16%. Probablemente la alteración de la actividad placentaria pueda afectar la producción de estrógenos necesarios para el buen tiroideo en el embarazo, de esta manera se incrementan en la circulación materna sus precursores androgénicos, especialmente testosterona total y libre. Se piensa que los niveles elevados de TSH se asocian con el incremento de T y fT, potenciando sus efectos vasoconstrictores. **Objetivo.** Determinar si los niveles incrementados de TSH se asocian con incremento de niveles de T y fT en pacientes preeclámpticas (PP) comparadas con un grupo control de pacientes sanas. **Material y métodos.** Se midieron TSH, T y fT en plasma de 47 PP y 47 pacientes sanas (S). Los resultados obtenidos se compararon entre ambos grupos. **Resultados.** Las mediciones de TSH, T y fT mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). La prueba de ANOVA intra e intergrupo tuvo significancia estadística. Las pruebas *post hoc* no mostraron diferencias significativas entre pacientes preeclámpticas. **Conclusión.** Sí existe asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la hipertestosteronemia en pacientes preeclámpticas. La mayor asociación se observó en la PS, y este grupo tuvo los resultados perinatales más pobres.

Palabras clave: Preeclampsia, hipotiroidismo subclínico, testosterona.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia (P) has a global maternal mortality rate of 6 to 12%. The etiology is multiple; within this is the study of hormonal factors. One of the pathologies associated with P is hypothyroidism, which has been linked to severity by up to 16%. Probably the change in the operation may affect placental estrogen production necessary for good thyroid function in pregnancy, in this way increase in the maternal circulation androgenic precursors, particularly total and free testosterone. It is thought that elevated levels of TSH are associated with increasing T and fT, enhancing their vasoconstrictor effects. **Objective.** To determine whether increased levels of TSH are associated with increased T and fT levels in preeclamptic patients (PP), compared with a control group of healthy patients. **Material and methods.** We measured TSH, T and fT in plasma of 47 PP and 47 healthy patients (S). The results obtained were compared between groups. The control group was as similar as possible to the group of PP. **Results.** Measurements of TSH, T and fT showed statistically significant differences ($p < 0.05$). To perform test one-way ANOVA; it was observed that the mean difference within and between group was statistically significant ($p < 0.05$). In *post hoc* tests, not was observed difference between preeclamptic patients. **Conclusion.** If there is an association between subclinical hypothyroidism and hipertestosteronemia in preeclamptic patients. The largest association was observed in the PS, and this group had poor perinatal outcome.

Key words. Preeclampsia, subclinical hypothyroidism, testosterone.

* Maestro en Ciencias de la Salud. Médico adscrito al Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Juárez de México.

** Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia, Hospital Juárez de México.

♦ Trabajo original presentado como tesis para la maestría en Ciencias de la Salud en el IPN.

INTRODUCCIÓN

Existen enfermedades que alteran la función normal del embarazo y producen elevadas tasas de morbi-mortalidad materna y perinatal, impactando de forma adversa sobre la salud pública, como es el caso de la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo. Los estados hipertensivos asociados al embarazo a nivel mundial presentan una tasa de mortalidad materna de causa directa de 6 a 12%.¹

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHA) se define como el trastorno que se presenta después de la semana 20 de gestación, durante la resolución obstétrica o el puerperio, que se caracteriza por la elevación de las cifras tensionales a valores $\geq 140/90$ mmHg en dos ocasiones con 4 a 6 h de intervalo entre cada toma y en reposo, acompañada de signos y síntomas que permiten clasificarla según su severidad.²

Dentro de la etiología de los trastornos hipertensivos del embarazo se encuentran en estudio la relación con factores hormonales, dentro de ellos la asociación del hipotiroidismo, el cual se ha correlacionado con la severidad de la preeclampsia, observándose hasta en 16.7% de los casos de hipotiroidismo subclínico y en 43% de los casos de hipotiroidismo ya diagnosticados durante el embarazo.³

El mecanismo del hipotiroidismo y la preeclampsia no ha sido bien identificado, pero los cambios en la función tiroidea durante el embarazo están relacionados con altos niveles de andrógenos circulantes.⁴

Autores como Acromite y Serin y cols. han señalado que en pacientes con preeclampsia hay aumento de los niveles de testosterona libre y total, y este aumento aparece aun antes de la elevación de las cifras tensionales durante el embarazo.^{5,6}

Así, es probable que la hipofunción tiroidea, aunada al aumento de los andrógenos, pueda constituir desde un inicio parte del proceso fisiopatológico que conlleva a la elevación de la tensión arterial y estar presente en todas las variantes clínicas de los trastornos hipertensivos asociados al embarazo.

Diagnóstico de EHA

La preeclampsia usualmente se diagnostica con la presencia de hipertensión asociada con proteinuria. La hipertensión se caracteriza por ser de reciente inicio (presión sanguínea sistólica y diastólica de 140/90 mmHg, respectivamente, en dos ocasiones y con un intervalo de 6 h), con una excreción de proteínas de 300 mg en una recolección de orina de 24 h o $> 2++$, en una tira reactiva. Este desarrollo de hipertensión se presenta después de las 20 semanas de gestación en pacientes previamente normotensas.^{7,9} La proteinuria se diagnostica cuando se realiza una excreción de proteínas de 24 h, ya que la ausencia de proteínas en la tira reactiva en algunas mujeres no correlaciona con el grado de severidad de la enfermedad. La hipertensión con ausencia de proteínas se debe de considerar preeclampsia cuando se asocia con síntomas cerebrales persistentes, epigastralgia, que en ocasiones se asocia a náusea y vómito, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas.^{7,10}

La preeclampsia se clasifica como severa cuando presenta cifras tensionales de 160/110 mmHg, asociado con proteinuria, o proteinuria severa que es > 5 g de proteínas en orina de 24 h.¹¹ El Working Group of the National Blood Pressure Education Program (NHBPEP) clasifica a los trastornos hipertensivos en cuatro clases⁷ (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de estados hipertensivos.

Preeclampsia-eclampsia	TA sistólica > 140 mmHg y/o TA diastólica > 90 mmHg después de la semana 20, en una mujer previamente normotensa, proteinuria > 300 mg en una recolección de orina de 24 h
Preeclampsia más hipertensión crónica	Aparición de proteinuria en una paciente previamente hipertensa
Hipertensión crónica	TA sistólica > 140 mmHg y/o TA diastólica > 90 mmHg, documentada antes de la semana 20
Hipertensión gestacional	TA sistólica > 140 mmHg y/o TA diastólica > 90 mmHg después de la semana 20 de gestación en una mujer previamente normotensa. Ausencia de proteinuria. La hipertensión tendrá que volver a la normalidad antes de la semana 12 posterior a la resolución obstétrica, de lo contrario, la paciente se clasificará como hipertensa crónica



Cuadro 2. Cambios en la función tiroidea durante el embarazo.

1. Eventos secundarios al aumento de estrógenos	→ Aumento en la concentración de TBG
2. Eventos secundarios al aumento de hCG	→ Efecto tirotrófico
3. Cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas	→ Aumentan los requerimientos de hormonas

TGB: globulina transportadora de hormonas tiroideas. hCG: gonadotropina coriónica humana.

Fisiopatología

Como la preeclampsia sólo se presenta durante el embarazo y aparentemente requiere de la presencia de la placenta para iniciarse, la mayoría de las evidencias señalan como punto de partida de la enfermedad a una insuficiencia placentaria.¹² Una pobre perfusión placentaria puede presentarse por implantación anormal (mediada genética y/o inmunológicamente), enfermedad microvascular y/o aumento de tamaño placentario.¹³ En la preeclampsia se observa una mayor sensibilidad vascular a las sustancias vasoactivas, existen muchos trabajos que evidencian el desbalance entre las sustancias vasodilatadoras (prostaciclina, prostaglandina E2 y óxido nítrico) y las vasoconstrictoras (angiotensina II, TXA2, endotelina y serotonina).¹⁴ La misma placenta produce factores que alteran al endotelio, ya sea en forma directa o indirecta, a través de la liberación de citocinas, fragmentos de trofoblastos circulantes y radicales libres, entre otros factores.¹⁵

Tiroides y embarazo

El funcionamiento tiroideo materno se puede sistematizar en tres eventos importantes¹⁶ (Cuadro 2):

- Eventos secundarios al aumento de estrógenos.
- Eventos secundarios al aumento de gonadotropina coriónica humana (hCG).
- Cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas.

El aumento en la concentración de TBG comienza en las primeras semanas de gestación, la concentración cir llega a duplicar el valor basal, el aumento es prácticamente lineal en las primeras semanas, alcanza una meseta alrededor de las 20 semanas y sigue alta hasta el final de la gestación. El aumento de TBG se acompaña de aumento en hormonas tiroideas totales circulantes en sangre materna que alcanza un pico a las 20 semanas de embarazo, T4 y triyodotironina (T3) duplican los niveles

de la mujer no gestante y permanecen altas hasta el parto. La creciente capacidad de transporte requiere aumentada síntesis y secreción hormonal, es decir, aumenta la actividad tiroidea materna. Su deficiencia disminuye el transporte de T3 y T4, incrementando los valores de TSH; asimismo, valores androgénicos elevados o incremento de glucocorticoides disminuyen su valor.¹⁷ La segunda serie de eventos ocurren transitoriamente durante el primer trimestre y resultan de un estímulo directo de la glándula por la acción de (hCG). El efecto tirotrófico de hCG se explica, en parte, por la homología estructural entre ambas hormonas y/o sus respectivos receptores.¹⁸ La acción de hCG asegura así el aporte de una adecuada provisión de hormonas tiroideas maternas al feto en un momento de la gestación cuando el desarrollo fetal y particularmente la organogénesis cerebral depende exclusivamente de las hormonas tiroideas aportadas por la madre.^{19,20} La aumentada secreción tiroidea en general no es clínicamente evidente; para serlo, el nivel circulante de hCG debe ser elevado y sostenido durante periodos prolongados. Ésta puede ser la razón por la cual el efecto estimulador de hCG no se detecta clínicamente en la mayoría de las pacientes.²¹

La tercera serie de eventos se relaciona con la modificación del metabolismo periférico de las hormonas tiroideas maternas que ocurre a lo largo del embarazo, pero es más marcado en la segunda mitad.²² Los cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas determinan un incrementado recambio de T4 y T3 maternas presumiblemente por influencia mayormente de alta actividad 5-deiodinasa 3 placentaria (Cuadro 3).

Testosterona en el embarazo

Diversos autores han señalado que en la preeclampsia, las vías esteroideogénicas en la placenta están alteradas. La deficiente aromatización de andrógenos por la placenta, permite la acumulación de éstos en la circulación materna con efectos directos en el metabolismo materno. La testosterona (T) es el andrógeno endógeno más importante, ya que sus efectos fisiológicos al ser convertida en

Cuadro 3. Resumen de cambios adaptativos de la función tiroidea materna en el embarazo.

Cambio adaptativo	Consecuencias	
Aumento de TGB Efecto tirotrófico de hCG Modificación del metabolismo de las HT	Aumento en las HT circulantes Aumenta la producción de HT Disminuye TSH circulante	Aumentada actividad tiroidea
Aumento de la actividad tiroidea materna Aumento de la depuración renal de yoduro Provisión de sustrato para la síntesis hormonal fetal	Aumenta la producción de HT	Aumentado requerimiento de yodo

TBG: globulina transportadora de hormonas tiroideas. hCG: gonadotropina coriónica humana. HT: hormonas tiroideas.

Cuadro 4. Valores de referencia en población no embarazada.

Valores de referencia en población no embarazada	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
T4 libre (pmol/L)	9-26	10-16 (+11 a -38.5)	9-15.5 (0 a -40)
T3 libre (pmol/L)	2.6-5.7	3-7 (+7 a +23)	3-5.5
TSH (mU/L)	0.3-4.2	0-5.5 (-100 a +31)	0.5-4 (+66 a 0)

dehidrotestosterona (DHT) son más potentes. Menos de 2% de la testosterona circulante se encuentra en forma libre (biológicamente activa), ya que el resto se une a proteínas plasmáticas, siendo la más importante la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales), que adicionalmente también fija estradiol.²³ La concentración de testosterona aumenta progresivamente a lo largo de la gestación y es significativamente más alta que la presentada por mujeres no embarazadas; sin embargo, en las gestantes no hay manifestaciones de hiperandrogenismo, lo que permite establecer que la fracción libre de testosterona permanece invariable a lo largo de todo el embarazo. La testosterona estimula diferentes vías de vasoconstricción.

Hipotiroidismo subclínico y embarazo

El hipotiroidismo subclínico es una anomalía bioquímica caracterizada por concentraciones séricas de TSH por encima del límite superior de los valores normales en relación con cifras normales de tiroxina libre.²⁴ Actualmente se considera que durante el embarazo se deben utilizar intervalos de referencia específicos para cada trimestre para evaluar la función tiroidea²⁵ (Cuadro 4).

El hipotiroidismo clínico se ha asociado con complicaciones gestacionales como partos pretérmino, bajo peso al nacer, *abruptio placentae*, preeclampsia y muerte fetal, los mecanismos de estas asociaciones no se han descrito.²⁶ La

disminución consecuente de hormonas tiroideas durante el hipotiroidismo primario refleja alteraciones en la contractilidad y relajación del miocardio; ocasionan bradicardia, disminuyen el compliance ventricular izquierdo, generando que se incrementen las resistencias periféricas totales, responsables de desarrollar hipertensión.²⁷ Estudios como el de Lao y cols.²⁸ han demostrado disminución de niveles de T4, T4L, TGB y TSH elevada en pacientes preeclámpticas, donde también se observa que la disminución de T3 y T4 pueden reflejar severidad de la preeclampsia. Se ha propuesto que la disminución de estos niveles hormonales es debida a la pérdida de proteínas.²⁹ La revisión de la literatura muestra que existe una relación fisiopatológica entre niveles elevados de hormona estimulante del tiroides (TSH) y los andrógenos, específicamente testosterona (T y fT), que son precursores de estrógenos por aromatización placentaria, mostrando una regulación estrecha entre estas hormonas. Sin embargo, no se han encontrado estudios que expliquen dicha relación (andrógenos y tiroides materno), la cual en los cambios adaptativos del embarazo parece ser imprescindible para el mantenimiento y progresión del embarazo.

Hipótesis

El hipotiroidismo subclínico y la hipertestosteronemia se encuentran asociados en la preeclampsia.



MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles: observacional, analítico, prospectivo, transversal.

La investigación se realizó en pacientes del Hospital Juárez de México, de la Secretaría de Salud en el Distrito Federal. Servicio de Tococirugía. El periodo comprendido para el estudio fue de enero 2011 a enero 2012.

- **Criterios de inclusión.** Consentimiento informado por escrito y firmado para participar en el estudio; pacientes con embarazo único, cursando la semana 20 o más de la gestación, calculada con base en la fecha de última menstruación y corroborada con ultrasonido del primer trimestre, con diagnóstico de preeclampsia clasificada con los criterios de la (NHBPEP).
- **Criterios de no inclusión.** Pacientes con preeclampsia que además presenten: hipertensión crónica, enfermedades autoinmunes (síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), insuficiencia renal, hipotiroidismo primario previo, antecedente de síndrome de ovarios poliquísticos.
- **Criterios de exclusión.** Pacientes que al momento de su ingreso presentaran muerte fetal, que se hubieran aplicado esquema de esteroides para inducción de madurez pulmonar fetal, que previo a la recolección de muestras sanguíneas hubieran iniciado cualquier tratamiento farmacológico.
- **Criterios de eliminación.** Pacientes que retiraran su consentimiento informado.

Las pacientes que ingresaron al Servicio de Tococirugía con diagnóstico de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo y que cumplieran con los criterios de inclusión, se les invitó a participar en el estudio. Se les informó del objetivo de la investigación y se solicitó su firma de aprobación en la carta de consentimiento informado. Las pacientes se dividieron en dos grupos a su ingreso: 47 pacientes con enfermedad hipertensiva y 47 pacientes sanas. Se consignaron los siguientes datos: edad, peso, talla, índice de masa corporal, edad gestacional por amenorrea corroborada con ultrasonido del primer trimestre, número de gestas, partos, cesáreas y abortos.

Se efectuó la medición de tensión arterial, al ingreso y a las 6 h posteriores. Al grupo de pacientes hipertensas, con técnica de venopunción, se extrajeron 10 mm³ de sangre venosa periférica para realizar pruebas de función hepática (TGO, TGP, BT), plaquetas y examen general de orina. Asimismo se inició recolección de orina de 24 h para medición de proteínas totales. Al control también se extrajeron 10 mm³ de sangre venosa periférica.

Las muestras recabadas de ambos grupos fueron centrifugadas a 10,000 rpm durante 15 min para separar el plasma y almacenadas a -20 °C. Posteriormente fueron descongeladas para medir con técnica de electroquimioluminiscencia (módulo Analytics E170 y Cobas 6000) la medición de hormonas TSH, testosterona total (T) y testosterona libre (fT).

El registro de cada una de las pacientes culminó al consignar la forma de resolución del embarazo: parto o cesárea, y los datos del recién nacido: peso, edad gestacional por Capurro, Apgar a los 5 min y sexo.

El análisis estadístico se realizó con pruebas de estudio no paramétrico de χ^2 y paramétricos como pruebas de t de Student, ANOVA de un factor y pruebas *post hoc*. Los resultados se analizaron con el paquete estadístico SPSS de IBM, versión 20.

RESULTADOS

En el estudio participaron 94 pacientes, las cuales fueron divididas en dos grupos: 47 sanas y 47 con preeclampsia. El análisis de las variables en las pacientes sanas mostró una edad promedio de 25.64 años, el rango de edad fue de 23 años, con un mínimo de 15 años y máximo de 38 años. El promedio de tensión arterial media (TAM) fue de 81.04 mmHg, el rango mínimo fue de 70 mmHg y el máximo de 96 mmHg. La mediana de embarazos previos fue de dos, con un rango mínimo de uno y máximo de cuatro. El índice de masa corporal (IMC) tuvo un promedio de 26.81, el rango mínimo fue de 20 y el máximo de 33. La edad gestacional tuvo una media de 38.21 semanas al momento de la resolución del embarazo con un rango mínimo de 34 semanas y un máximo de 41 semanas. El resumen de estas variables se encuentra en el cuadro 5. El porcentaje de pacientes primigestas fue de 42.6% y de multigestas de 57.4%.

El análisis de variables en el grupo de preeclámpticas mostró una edad promedio de 28.17 años, el rango de edad fue de 26 años, con un mínimo de 16 años y máximo de 42. El promedio de tensión arterial media (TAM) fue de 118.66 mmHg, el rango mínimo fue de 103 mmHg, y el máximo de 136 mmHg. La mediana de embarazos previos fue de dos, con un rango mínimo de uno y máximo de cuatro. El índice de masa corporal (IMC) tuvo un promedio de 26.74, el rango mínimo fue de 20 y el máximo de 34. La edad gestacional tuvo una media de 37.17 semanas al momento de la resolución del embarazo con un rango mínimo de 29 semanas y un máximo de 41 semanas. El resumen de estas variables se encuentra en el cuadro 6. El porcentaje de pacientes primigestas fue de 42.6%, de multigestas de 57.4%.

Al comparar los promedios de las variables demográficas de ambos grupos mediante prueba t de Student para dos

Cuadro 5. Valores promedio de las variables demográficas del grupo de pacientes sanas.

	Edad	Tam	Gestas	IMC	Edad gest.
Válidos (n)	47	47	47	47	47
Media	25,64	81,04	1,89	26,81	38,21
Mediana	25,00	80,00	2,00	27,00	38,00
Rango	23	26	3	13	7
Mínimo	15	70	1	20	34
Máximo	38	96	4	33	41

Cuadro 6. Valores promedio de las variables demográficas del grupo de pacientes preeclámpticas.

	Edad	Tam	Gestas	IMC	Edad gest.
Válidos (n)	47	47	47	47	47
Media	28,17	118,66	1,89	26,74	37,17
Mediana	28,00	116,00	2,00	27,00	37,00
Rango	26	33	3	14	12
Mínimo	16	103	1	20	29
Máximo	42	136	4	34	41

Cuadro 7. Resultados de laboratorio.

Variable	Sanas	Preeclampsia	p
Proteínas	11,34 mg/dL	300 mg/dL	< 0.05*
TGO	15.74 u/L	43.19 u/L	< 0.05*
TGP	16.40 u/L	39.26 u/L	< 0.05*
BT	0.54 mg/100 mL	0.56 mg/100 mL	> 0.05
Plaquetas	219,83 mm ³	186,45 mm ³	> 0.05

*IC 95%, p < 0.05.

muestras independientes se reportó lo siguiente: con un IC del 95% no hubo diferencia estadísticamente significativa entre las siguientes variables:

- Edad: t = -1.893, gl = 92, p > 0.05.
- IMC: t = 0.90, gl = 92, p > 0.05.
- Gestas: t = 0.001, gl = 92, p > 0.05.
- Edad gestacional: t = 2,315, gl = 92, p > 0.05.
- Total de primigestas y multigestas: t = 0.001, gl = 92, p > 0.05.

La TAM, con IC del 95%, sí tuvo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, ya que es la variable que los define (t = 23,236, gl = 92, p > 0.05). La comparación de la vía de nacimiento mostró que la mayor frecuencia de operación cesárea fue en el grupo de pacientes con preeclampsia. Al comparar estas proporciones mediante χ^2 , mostró que existe diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2 = 33,498$ gl = 1, p < 0.05).

La frecuencia del sexo fetal en relación con cada grupo de estudio mostró que el sexo masculino fue más frecuente en el grupo de pacientes con preeclampsia. Al comparar las frecuencias, la prueba χ^2 mostró diferencia estadísticamente significativa al evaluar ambos grupos ($\chi^2 = 12,388$, gl = 1, p < 0.05). En el grupo de preeclampsia se comparó la frecuencia del sexo en relación con el nivel normal o alto de la testosterona total, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

La variable de peso fetal mostró en el grupo de pacientes sanas un promedio de 3,055.19 g, en el grupo de preeclampsia el promedio fue de 2,570 g. Al comparar los promedios con prueba de t de Student, se encontró con un intervalo de confianza del 95%, que existe diferencia estadísticamente significativa (t = 5,141, gl = 92, p < 0.05).

La calificación de Apgar a los 5 min mostró que calificaciones más bajas se observaron en el grupo de preeclampsia. Las pruebas de laboratorio realizadas a cada paciente mostraron los datos del cuadro 7.

**Cuadro 8.** Diferencia de medias de cada valor hormonal y su comparación con cada grupo de estudio.

Variable dependiente	Games-Howell		Comparaciones múltiples			
	(I) Diagnóstico	(J) Diagnóstico	Diferencia de medias (I-J)	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
TSH (uUI/mL)	Sana	P. Leve	-2.010548*	0	-2.75507	-1.26602
		P. Severa	-2.513982*	0	-3.37249	-1.65548
	P. Leve	Sana	2.010548*	0	1.26602	2.75507
		P. Severa	-0.503434	0.481	-1.55508	0.54822
	P. Severa	Sana	2.513982*	0	1.65548	3.37249
		P. Leve	0.503434	0.481	-0.54822	1.55508
SVG	Sana	P. Leve	53.3576*	0	47.617	59.099
		P. Severa	59.3099*	0	52.878	65.742
	P. Leve	Sana	-53.3576*	0	-59.099	-47.617
		P. Severa	5.9523	0.052	-0.04	11.944
	P. Severa	Sana	-59.3099*	0	-65.742	-52.878
		P. Leve	-5.9523	0.052	-11.944	0.04
Testost (ng/mL)	Sana	P. Leve	-1.04157*	0	-1.4096	-0.6735
		P. Severa	-1.56594*	0	-1.9608	-1.171
	P. Leve	Sana	1.04157*	0	0.6735	1.4096
		P. Severa	-0.52437*	0.022	-0.9839	-0.0649
	P. Severa	Sana	1.56594*	0	1.171	1.9608
		P. Leve	0.52437*	0.022	0.0649	0.9839
Testost libre	Sana	P. Leve	-0.112114*	0.009	-0.19841	-0.02582
		P. Severa	-0.078816*	0	-0.1017	-0.05593
	P. Leve	Sana	0.112114*	0.009	0.02582	0.19841
		P. Severa	0.033298	0.628	-0.05519	0.12179
	P. Severa	Sana	0.078816*	0	0.05593	0.1017
		P. Leve	-0.033298	0.628	-0.12179	0.05519

*La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

La TSH en valores normales presentó una frecuencia de 44 en el grupo de pacientes sanas, vs. ocho en el grupo de preeclampsia. Los valores de TSH altos mostraron una frecuencia de tres en el grupo sanas, en comparación con 39 del grupo preeclampsia ($\chi^2 = 55880$, gl = 1, $p < 0.05$).

En los valores de SHBG la totalidad de pacientes sanas tuvieron valores normales, mientras que el grupo de preeclampsia tuvo 21 pacientes con valores disminuidos. La frecuencia de testosterona alta mostró sólo una paciente

sana, en comparación con 13 pacientes del grupo preeclampsia ($\chi^2 = 12,086$, gl = 1, $p < 0.05$). La diferencia de frecuencias de testosterona libre muestra que en las pacientes sanas no hubo incremento de esta hormona, mientras que en las pacientes de preeclampsia hubo 41 pacientes ($\chi^2 = 72,717$, gl = 1, $p < 0.05$). Los valores hormonales analizados inter e intra-grupo mostraron con un IC del 95%, que existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias comparadas ($p < 0.05$) (Cuadro 8).

DISCUSIÓN

Los estados hipertensivos asociados al embarazo continúan siendo un importante problema de salud en México, representan cerca de 34% del total de muertes maternas.¹

La preeclampsia es un trastorno multisistémico de etiología desconocida y única en los embarazos humanos. Se caracteriza por una respuesta vascular anormal en la placentación, asociada al incremento de resistencias vasculares, aumento de la agregación plaquetaria, disfunción del endotelio vascular y activación del sistema de coagulación.⁷ Las teorías de su fisiopatología son múltiples, pero ocupan importancia relevante las interacciones hormonales sobre su desarrollo. De las patologías más relacionadas con el desarrollo de preeclampsia se encuentra el hipotiroidismo subclínico; sin embargo, el mecanismo fisiopatológico por el cual pueda contribuir al desarrollo de preeclampsia no ha sido definido.³⁰ El aumento de los niveles de TSH tiene efectos directos en la regulación de la tensión arterial. El presente trabajo trata de demostrar que las alteraciones en la función tiroidea son afectadas por incremento de andrógenos circulantes, que expresan la falta de aromatización placentaria y ambas potencializan su efecto vasoconstrictor.

Las características demográficas entre ambos grupos no mostraron diferencias estadísticas significativas. Se observó que los resultados perinatales más adversos fueron para las pacientes con preeclampsia con la resolución del embarazo vía abdominal. Este resultado concuerda con los obtenidos por Saadat, Nejad,³¹ que reporta que los embarazos de pacientes preeclámplicas tienen mayor frecuencia en edades maternas avanzadas o muy jóvenes, con fetos prematuros o de bajo peso, que influyen para la falla en la inducción de trabajo de parto. En relación con el sexo fetal, diferentes reportes muestran la relación del sexo masculino y el desarrollo posterior de hipertensión. En nuestro estudio el grupo de preeclampsia mostró mayor frecuencia en recién nacidos de sexo masculino que femenino,³² con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Otros datos estadísticamente significativos IC 95% ($p < 0.05$) fue el peso de los fetos de pacientes preeclámplicas, con promedio de 2,570 gramos y calificación de Apgar a los 5 min, los cuales fueron menores respecto al grupo de sanas. La TSH en las pacientes sanas tuvo una media de 2.37 mUI/mL, en el grupo de preeclampsia leve el promedio fue de 4.38 mUI/mL, y en la preeclampsia severa la media fue de 4.89. Observando que el valor de TSH se incrementa con el grado de severidad de la preeclampsia ($p < 0.05$). Referente a los valores de testosterona total y libre, se encuentran más elevados en las pacientes preeclámplicas ($p < 0.05$), acorde con lo reportado por Acromite, Mantzoros⁵ y Atamer, Erden.³³

CONCLUSIONES

Existen diferencias estadísticamente significativas intra e inter-grupo, lo que determina que sí hay asociación de hipotiroidismo subclínico e hipertestosteronemia en las pacientes del grupo preeclampsia IC 95% ($p < 0.05$). La preeclampsia sigue siendo una patología de etiología múltiple. Se propone en nuevos estudios la medición de enzima aromatasa p450 placentaria, que es la responsable de la conversión de andrógenos a estrógenos en la paciente gestante, así como realizar pruebas de función tiroidea desde el primer trimestre de gestación para crear tablas de valores y con ellas determinar futuros riesgos, así como estudios comparativos sobre función tiroidea para justificar si se debe tratar o no el hipotiroidismo subclínico en la paciente gestante.

REFERENCIAS

1. Briones GJC. Economía de la salud, un paradigma crítico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2007; 21(4): 164.
2. Díaz de León PM. Tratamiento de la preeclampsia eclampsia. *Nefrología Mexicana* 1999; 2082: 63-4.
3. Alfadda A, Tamilia M. Preeclampsia-like syndrome that is associated with severe hypothyroidism in a 20-week pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(5): 1723-4.
4. Muderris II, et al. Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism. *Ann Saudi Med* 2011; 31(2): 145-51.
5. Acromite MT, et al. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(1, Pt. 1): 60-3.
6. Serin IS, et al. Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(11): 1009-13.
7. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): S1-S22.
8. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103(5, Pt. 1): 981-91.
9. Brown MA, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40(2): 133-8.
10. Van Pampus MG, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(5): 1146-50.
11. Waugh JJ, et al. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103(4): 769-77.



12. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(5): 1365-70.
13. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357(9249): 53-6.
14. Doering TP, et al. The role of AT1 angiotensin receptor activation in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(6): 1307-12.
15. Hubel CA, et al. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(4): 1025-34.
16. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18(3): 404-33.
17. Ain KB, Refetoff S. Relationship of oligosaccharide modification to the cause of serum thyroxine-binding globulin excess. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(5): 1037-43.
18. Costagliola S, et al. Specificity and promiscuity of gonadotropin receptors. *Reproduction* 2005; 130(3): 275-81.
19. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2349-53.
20. Jahagirdar V, et al. Maternal hypothyroidism decreases progesterone receptor expression in the cortical subplate of fetal rat brain. *J Neuroendocrinol* 2012.
21. Rodien P, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998; 339(25): 1823-6.
22. Balthazar U, Steiner AZ. Periconceptional changes in thyroid function: a longitudinal study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 20.
23. Plymate SR, et al. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(3): 460-4.
24. Surks MI, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291(2): 228-38.
25. Cotzias C, et al. A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137(1): 61-6.
26. Glinoe D, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(2): 421-7.
27. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol* 2004; 29(3): 139-50.
28. Lao TT, Chin RK, Swaminathan R. Thyroid function in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95(9): 880-3.
29. Vojvodic L, et al. The effect of pre-eclampsia on thyroid gland function. *Srp Arh Celok Lek* 1993; 121(1-2): 4-7.
30. Larijani B, et al. Thyroid hormone alteration in pre-eclamptic women. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18(2): 97-100.
31. Saadat M, et al. Maternal and neonatal outcomes in women with preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46(3): 255-9.
32. Lozano RHB, Langer A. Factores sociales y económicos de la mortalidad materna en México. En: Elu MC, Langer A (eds.). *Comité promotor de la Iniciativa por una maternidad sin riesgos en México/Instituto Mexicano de Estudios Sociales*; 1994, p. 43-52.
33. Atamer Y, et al. The relationship between plasma levels of leptin and androgen in healthy and preeclamptic pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(5): 425-30.

Solicitud de sobretiros:
 Dr. Víctor Manuel Flores-Méndez
 Servicio de Ginecología y Obstetricia
 Hospital Juárez de México
 Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
 Col. Magdalena de las Salinas
 C.P. 07760, México D.F.
 Tel.: 5747-7630, Ext. 7414
 Correo electrónico: dr.flores7@gmail.com