

Niveles elevados de andrógenos plasmáticos en mujeres con hipertensión asociada al embarazo

Donatella Gerulewicz-Vannini,* Ydiaret Camero,* Jesús Salas,** Edgar Hernández-Andrade***

* Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General "Dr. José Gregorio Hernández". ** Hospital "Maternidad Santa Ana". Caracas, Venezuela. *** Unidad de Medicina Fetal, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona, España.

High androgen plasmatic levels in women affected with pregnancy-induced hypertension

ABSTRACT

Objective. To compare the plasmatic levels of free testosterone (FT), total testosterone (TT), and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAs) obtained from women with pregnancy-induced hypertension (PIH) and from uncomplicated pregnant women in the third trimester of pregnancy. **Methods.** FT, TT and DHEAs were measured by radioimmunoassay in plasma samples from 30 women with PIH (PIH group) defined as mean blood pressure ≥ 105 mm Hg, and proteinuria ≥ 100 mg/dL and < 300 mg/dL, and in 30 women with uncomplicated pregnancies (control group). Gestational age at the time of the study in the PIH group was 37 weeks +2 days (28+0 – 40+1), and in the control group, 37 weeks +1 day (28+0 – 41+6). The plasmatic androgen levels and the perinatal outcome were analysed in both groups. **Results.** There was no difference in the gestational age at birth. In the PIH group there were increased number of caesarean sections due to fetal distress (PIH group; $n = 10$, control group; $n = 2$; $p = 0.05$), lower birthweight (PIH group 2549 g [800-3400 g], control group 3242 g [2400-4200 g]; $p = 0.02$) and increased number of neonatal intensive unit care admissions (PIH group; $n = 3$, control group; $n = 0$). In the PIH group, FT and TT levels were significantly higher than controls (mean, SD) (FT PIH group, 5.94 (0.9) pg/mL; FT control group, 0.44 (0.2) pg/mL; $p = 0.002$. TT PIH group, 5.28 (2.4) nmol/L; TT control group, 3.6 (0.6) nmol/L; $p = 0.02$. There was no difference in DHEAs levels between the groups (mean, SD) (PIH group, 51.13 (23.7) μ g/dL; control group, 70.0 (13.5) μ g/dL). **Conclusions.** In women complicated with PIH there is an increment in the plasmatic levels of FT and TT. This might contribute to the clinical findings and the adverse perinatal outcome observed in this patients.

Key words. Free testosterone. Total testosterone. Dehydroepiandrosterone sulphate. Hypertension. Pregnancy.

RESUMEN

Objetivo. Comparar los valores plasmáticos de testosterona libre (TL), testosterona total (TT) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAs) entre mujeres con hipertensión asociada al embarazo (HAE) y mujeres con embarazos normales en el tercer trimestre de la gestación. **Métodos.** Se midieron TL, TT y DHEAs en el plasma de 30 mujeres con diagnóstico de HAE (grupo HAE), definida como tensión arterial media ≥ 105 mm Hg y proteínas en orina ≥ 100 mg/dL y < 300 mg/dL, y en 30 mujeres embarazadas sin HAE (grupo control) y los valores obtenidos se compararon entre ambos grupos. La edad gestacional de las pacientes del grupo control fue lo más similar posible a las pacientes del grupo con HAE. **Resultados.** TL y TT resultaron significativamente más altas en el grupo con HAE (media, DS). TL grupo HAE 5.94 (0.9) pg/mL; TL grupo control 0.44 (0.2) pg/mL; $p = 0.002$. TT grupo HAE 5.28 (2.4) nmol/L; TT grupo control 3.6 (0.6) nmol/L; $p = 0.02$. No hubo diferencias significativas en los valores de DHEAs (media, DS) grupo HAE 51.13 (23.7) μ g/dL; grupo control 70.0 (13.5) μ g/dL. La edad gestacional al momento del estudio en el grupo HAE fue de 37 semanas + 2 días (28+0 – 40+1) y en el grupo control de 37 semanas +1 día (28+0 – 41+6). No hubo diferencia en la edad gestacional al nacimiento. El grupo con HAE presentó un mayor número de cesáreas por indicación fetal (grupo HAE $n = 10$; grupo control $n = 2$; $p = 0.05$), menor peso al nacimiento (grupo HAE 2549 g [800-3400 g]; grupo control 3242 g [2400-4200 g]; $p = 0.02$) y mayor número de ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales (grupo HAE $n = 3$; grupo control $n = 0$). **Conclusiones.** En embarazadas con HAE, TL y TT están elevadas, pudiendo contribuir en las manifestaciones clínicas y en el peor resultado perinatal que tienen estas pacientes.

Palabras clave. Testosterona libre. Testosterona total. Sulfato de dehidroepiandrosterona. Hipertensión. Embarazo.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) se presentan entre el 10 y el 14% de todas las gestantes y constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal.^{1,2} Los THE se clasifican en: hipertensión asociada al embarazo (HAE), definida como TA sistólica <140 mm Hg y TA diastólica \geq 90 mm Hg y proteinuria < 3 g/L/24 horas; preeclampsia, cuando asociada al aumento de TA existe proteinuria (\geq 3 g/L/24 horas); y eclampsia cuando además de hipertensión y proteinuria aparecen convulsiones.³

Para explicar la etiología de los THE se han propuesto diversas condiciones patológicas, entre ellas una invasión anormal del trofoblasto, la intolerancia inmunológica entre la madre y el feto, la predisposición genética o la acumulación de triglicéridos citotóxicos en las células endoteliales.^{4,5} Si bien parece no existir una explicación única, todas estas condiciones podrían formar parte de una alteración en el funcionamiento placentario y contribuir a la presencia de las manifestaciones clínicas características de esta enfermedad.

La alteración en el funcionamiento placentario puede afectar la producción de andrógenos y de estrógenos, los cuales en la placenta son sintetizados a partir del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAs) de origen materno y fetal. El DHEAs fetal antes de alcanzar la placenta puede ser 16 α -hidroxilado por el hígado fetal. En la placenta ambos compuestos son desulfatados y convertidos sucesivamente a androstenediona y 16 α -hidroxiandrostenediona, y posteriormente a testosterona y 16 α -hidroxitestosterona, y finalmente a estrógenos. Además, la androstenediona y la 16 α -hidroxiandrostenediona pueden ser directamente aromatizadas a estrógenos. Estos andrógenos y estrógenos, productos finales del metabolismo placentario, son normalmente liberados a la circulación materna y fetal, en donde se unen a la globulina transportadora de hormonas sexuales. La fracción libre (no unida) constituye la forma biológicamente activa y representa el mejor indicador de la actividad hormonal.⁶

Diversos autores han sugerido que en la preeclampsia las vías esteroidogénicas en la placenta están alteradas. Sin embargo, mientras muchos autores coinciden en que los niveles de estrógenos no difieren entre embarazadas normotensas e hipertensas,⁷⁻¹⁰ los resultados de las mediciones de andrógenos reportan contradicciones. Algunos autores como Miller⁷ y Ficicioglu⁸ no encontraron diferencias en los niveles de testosterona total, ni en el ín-

dice de andrógenos libres entre pacientes hipertensas y normotensas, o incluso disminución de los niveles de testosterona libre en hipertensas. En cambio otros autores, entre ellos Troisi,¹¹ Jirecek,¹² Acromite⁹ y Serin¹⁰ señalan que en pacientes con preeclampsia hay aumento de los niveles de testosterona libre y total, y según Carlsen¹³ este aumento aparece aún antes de la elevación de las cifras tensionales.

La elevación de los niveles de andrógenos produce hiperreactividad vascular e hipercoagulabilidad, hallazgos comunes en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP),¹⁴ quienes además presentan un aumento de la incidencia de HAE.¹⁵ Algunos autores han propuesto que en embarazadas con preeclampsia los altos niveles de andrógenos actuarían de la misma manera que en las mujeres con SOP, provocando una disfunción endotelial vascular¹⁶ responsable, al menos en parte, de la patogénesis de la preeclampsia.¹⁰ Así, es probable que el aumento de 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 THE.

El objetivo del presente estudio fue determinar si aun en la forma más leve de los THE, como es la HAE, los niveles plasmáticos de testosterona libre (TL), testosterona total (TT) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAs) se encuentran aumentados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluó a 30 mujeres embarazadas complicadas con hipertensión asociada a la gestación (grupo HAE, n = 30) con edad de (mediana) 19 años (rango, 14-26 años) y edad gestacional al momento del estudio de (mediana) 37 semanas + 2 días (rango, 28+0 – 40+1) y 30 mujeres embarazadas sin complicaciones asociadas (grupo control, n = 30), con edad materna (mediana) de 20 años (rango 13-28 años) y edad gestacional (mediana) de 37 semanas +1 día (rango, 28+0 – 41+6). Todas las participantes eran latinoamericanas, con gestación única, sin antecedentes de síndrome de ovarios poliquísticos, hipertensión arterial crónica, enfermedad cardiovascular, diabetes, nefropatías, patologías tiroideas, hepatopatías, lupus eritematoso sistémico o uso de antihipertensivos u hormonas esteroideas antes o durante el embarazo. A todas se les informó del objetivo del estudio y se les solicitó su autorización escrita y firmada. El número de pacientes en cada grupo se calculó con base en los valores de testosterona total esperados, pretendiendo encontrar una diferencia mínima de 25% entre ambos

grupos y aceptando un error alfa de 0.05 y un poder de 0.8.

Para cada paciente se determinaron: estado civil, grado de escolaridad, hábito tabáquico, enfermedades asociadas, índice de masa corporal, edad gestacional al nacimiento, número de cesáreas indicadas por una prueba anteparto o intraparto sugestiva de compromiso fetal (Doppler en arteria umbilical anormal, perfil biofísico alterado [menos de 4 puntos] o un registro cardiotocográfico anormal), peso al nacimiento, APGAR al minuto y a los 5 minutos, pH en vena umbilical, y admisión (sí/no) y días de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

La tensión arterial fue medida con la paciente en decúbito lateral izquierdo, en el antebrazo izquierdo, con un esfigmomanómetro manual con brazalet para adultos de tamaño estándar, en dos ocasiones consecutivas tras 10 minutos de reposo y repetida seis horas después. Las mediciones fueron realizadas por un mismo operador. La tensión arterial media (TAM) fue definida como: presión diastólica + (presión sistólica–presión diastólica/3) [PD+(PS-PD/3)], y la hipertensión asociada al embarazo como TAM \geq 105 mm Hg (TA sistólica < 140 mm Hg y TA diastólica \geq 90 mm Hg). La primera medición se realizó por duplicado con un coeficiente de correlación intraobservador de 0.9. En el grupo HAE, la TA media fue de (media, DS) 114 (12) mm Hg y en el grupo control de 75 (14) mm Hg.

La orina fue recolectada en 24 horas y procesada inmediatamente. Se seleccionaron aquellas muestras con pH < 8, densidad > 1.015 y ausencia de hemoglobina. Las pacientes con muestras que no cumplieran con estos criterios fueron excluidas del estudio. En todas las muestras de orina se determinó la concentración de proteínas, la cual resultó en el grupo HAE de (media, DS) 2.3 (0.6) g/L y en el grupo control de 0.7 (0.15) g/L.

En las pacientes del grupo con HAE, se extrajeron 10 cm³ de sangre venosa periférica tanto al momento del diagnóstico como antes de iniciar tratamiento antihipertensivo. En el grupo control la muestra se colectó al momento de ingresar al estudio. El plasma fue separado por centrifugación a 10,000 rpm durante 15 minutos y almacenado a –20 °C.

Las muestras fueron posteriormente descongeladas y en ellas se midieron por medio de radioinmunoensayo (RIA, EIA–2924 DRG Instruments GMBH USA) las concentraciones de testosterona libre (TL) expresada en pg/mL (DRG Instruments, Germany [sensibilidad mínima 0.15 pg/mL]), testosterona total (TT) expresada en ng/dL (LTT1 DPC CA USA [sensibilidad mínima 0.3 ng/dL]), la conversión a nmol/L se realizó como: ng/dL \times 0.034 (factor corregido por el peso molecular de la molécula de TT)¹⁷ y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAs) expresado en μ g/dL (DHEA–SO₄ DPC CA USA [sensibilidad mínima 0.054 μ g/dL]). El coeficiente de variación en las mediciones de las muestras fue menor a 2%.

En el análisis de las variables clínicas y de laboratorio se utilizó estadística descriptiva. Las diferencias entre ambos grupos se analizaron con la prueba T de Student, o con la prueba exacta de Fisher con relación al tipo de variable y un valor de p < 0.05 se consideró significativo. Asimismo, se investigó si el tener un feto varón aumentaba los niveles de andrógenos plasmáticos maternos.

RESULTADOS

El análisis de las variables sociodemográficas mostró que no hubo diferencias significativas en el estado civil entre ambos grupos, ni en el grado de escolaridad. En el grupo HAE hubo dos pacientes fumadoras y dos asmáticas, y en el grupo control cinco fumadoras y una con antecedente de litiasis urinaria. El índice de masa corporal fue similar en ambos

Cuadro 1. Resultados perinatales de ambos grupos

	Grupo HAE n = 30	Grupo control n = 30
Edad gestacional al nacimiento (semanas + días) (mediana, rango)	38+3 (32-41)	39+2 (36-42)
Cesáreas por indicación fetal (n)	10*	2
Peso del recién nacido (gramos) (media, rango)	2,549 (800-3,400)*	3,242 (2,400-4,200)
Apgar al minuto (mediana, rango)	8 (6-10)	9 (7-10)
Apgar a los 5 minutos (mediana, rango)	9 (8-10)	10 (8-10)
pH en vena umbilical (mediana, rango)	7.18 (7.14-7.25)	7.21 (7.15-7.30)
Ingresos a la UCIN (n)	3	0
Hemorragia ventricular (n)	0	0

HAE, hipertensión asociada al embarazo; UCIN, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; * p < 0.05

Cuadro 2. Valores de andrógenos plasmáticos maternos (media y desviación estándar) en relación con el sexo de los recién nacidos en ambos grupos.

	Grupo control		Grupo HAE	
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Testosterona total (nmol/L)	3.44 (0.5)	3.7 (0.6)	4.8 (1.7)	5.7 (3.0)
Testosterona libre (pg/mL)	0.38 (0.04)	0.48 (0.03)	5.6 (1.7)	5.8 (2.0)
DHEAs (μg/dL)	73.4 (25)	67.4 (19)	43.31 (24)	57.9 (32)

HAE, hipertensión asociada al embarazo. DEHAs, sulfato de dehidroepiandrosterona.

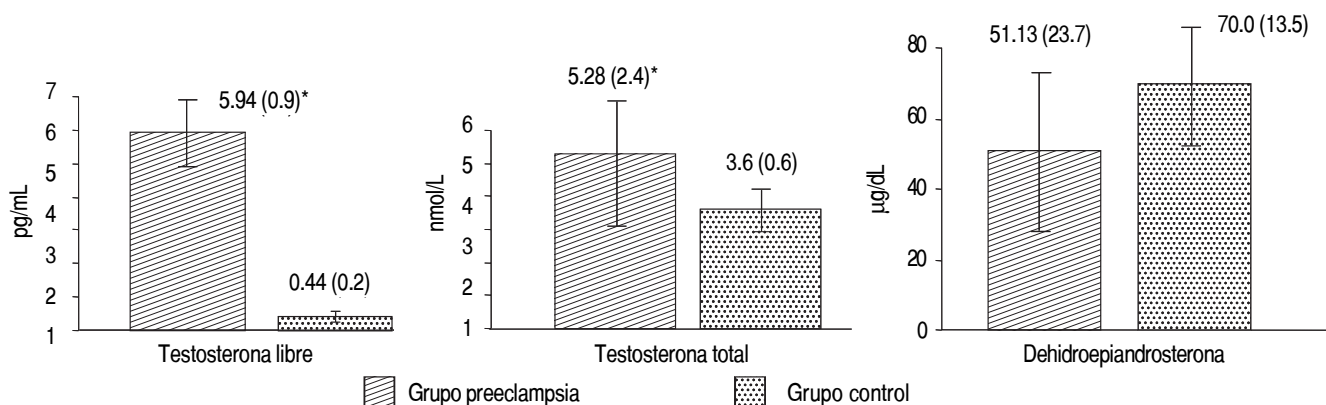


Figura 1. Valores de andrógenos plasmáticos (media y desviación estándar) en el grupo de mujeres con enfermedad hipertensiva asociada al embarazo (HAE) y en el grupo control. *: $p < 0.05$.

grupos (grupo HAE 28.3 [rango: 21.4-38.0]; grupo control 27.8 [rango: 24.5-32.8]; $p = ns$).

Los resultados perinatales de ambos grupos se muestran en el cuadro 1. No hubo diferencia en la edad gestacional al nacimiento entre ambos grupos. El grupo HAE presentó un mayor número de cesáreas por indicación fetal ($p = 0.05$), un menor peso al nacimiento ($p = 0.02$) y un mayor número de ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Los valores de andrógenos obtenidos en ambos grupos se muestran en la figura 1.

TL y TT fueron significativamente más altas en el grupo con HAE (media, DS) TL grupo HAE 5.94 (0.9) pg/mL; grupo control 0.44 (0.2) pg/mL; $p = 0.002$. TT grupo HAE 5.28 (2.4) nmol/L; grupo control 3.6 (0.6) nmol/L; $p = 0.02$. No hubo diferencias significativas en los valores de DHEAs (media \pm DS) grupo HAE 51.13 (23.7) μg/dL, grupo control 70.0 (13.5) μg/dL.

No se observaron diferencias en los valores de andrógenos entre los embarazos con fetos masculinos y femeninos de ambos grupos (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que los valores plasmáticos de TT y TL se encuentran elevados en muje-

res con HAE durante el tercer trimestre de la gestación y que estas pacientes tienen con mayor frecuencia resultados perinatales adversos. Esta elevación de los andrógenos, aun en la variante clínica más leve de los THE, puede representar el resultado de una alteración funcional placentaria y contribuir, al menos parcialmente, a la elevación de la tensión arterial observada en estas pacientes. Lo anterior apoya el concepto de Troisi, *et al.*,¹¹ de que las placentas pequeñas o lesionadas que se observan en los THE tienen una alteración de su función, con disminución de la conversión de andrógenos a estrógenos.

Nuestros resultados son acordes con recientes trabajos que reportan una elevación en los valores de andrógenos en mujeres con preeclampsia.¹⁸ Los valores observados de TL obtenidos en las pacientes del grupo EHA sobrepasan en 8-9 veces los obtenidos en el grupo control, lo que parece apoyar la hipótesis de una alteración en el metabolismo placentario de andrógenos, con su consiguiente liberación de TL a la circulación materna y saturación de la globulina transportadora de las hormonas sexuales.¹¹ Esta TL puede actuar aumentando la tensión arterial e incrementando el riesgo de complicaciones para la madre y el feto. Si bien en nuestras pacientes no se presentó ninguna muerte neonatal o fetal y la edad

gestacional al final del embarazo fue similar, los resultados perinatales del grupo HAE fueron significativamente más pobres que en las mujeres con cifras tensionales normales.

Los THE se asocian a hiperreactividad vascular y a aumento en la coagulación sanguínea, dos eventos que contribuyen a la presencia de algunas de sus complicaciones más severas, como el desprendimiento prematuro de placenta, la restricción del crecimiento fetal, el síndrome HELLP (elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas [high enzymes liver, low platelets, por sus siglas en inglés]) y a la coagulación intravascular diseminada.¹⁹ Esta hiperreactividad vascular y las alteraciones en la coagulación se han observado también en pacientes con SOP, en quienes los valores plasmáticos de andrógenos se encuentran elevados.²⁰ Los andrógenos potencian el funcionamiento del sistema renina-angiotensina, la liberación de eucosanoides, la producción de tromboxano y la adhesividad plaquetaria y disminuyen la producción de prostaciclina, favoreciendo así la constricción vascular y la coagulación.²⁰

Es probable que la elevación de los andrógenos contribuya al aumento de las cifras tensionales. Acromite, *et al.*⁹ reportan una elevación de TL y TT en mujeres con preeclampsia severa en el tercer trimestre del embarazo y Atamer, *et al.*¹⁶ señalan sólo un aumento en TT en estas pacientes. Steier, *et al.*²¹ documentaron una elevación aún mayor en los andrógenos en mujeres preeclámplicas portadoras de un feto varón. Nuestros resultados sugieren que aun en la forma leve de los THE, los niveles de andrógenos plasmáticos maternos están aumentados independientemente al sexo del feto. El que DHEAs no se eleve, parece sugerir que este precursor es transformado en TT y TL, los cuales son liberados a la sangre materna sin ser convertidos a estrógenos, debido probablemente al mal funcionamiento placentario.

La normalización de los niveles de andrógenos en mujeres preeclámplicas después de la resolución obstétrica han sido explorados por Serin, *et al.*,¹⁰ quienes reportan un regreso a los valores normales seis semanas después del parto. Sin embargo, Laivuori, *et al.*²² han descrito que es posible encontrar un aumento en la concentración de testosterona libre aún varios años después del parto en mujeres que habían presentado preeclampsia durante su embarazo. En ellas se observó además una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular.

Concluimos que en los trastornos hipertensivos del embarazo, el aumento de los andrógenos circulantes, debido probablemente a un mal funciona-

miento placentario, puede incrementar la hiperreactividad vascular y la coagulabilidad, alterando el intercambio placentario y disminuyendo así el paso de nutrientes y oxígeno al feto. El efecto de los altos valores de andrógenos en la génesis de los signos y síntomas de los diversos trastornos hipertensivos del embarazo debe ser estudiado con más detalle.

REFERENCIAS

1. Saflas AF, Olson DR, Franks AL, Agash HK, Pograss R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 460-5.
2. Sibai BM. Eclampsia IV. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1049-54.
3. ACOG practice bulletin. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. *Int J Obstet Gynecol* 2002; 77: 67-75.
4. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75.
5. Gratacos E. Lipid-mediated endothelial dysfunction: a common factor to preeclampsia and chronic vascular disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 63-6.
6. Albrecht ED, Pepe GJ. Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy. *Endocr Rev* 1990; 11: 124-50.
7. Miller NR, Garry D, Cohen HW, Figueroa R. Serum androgen markers in preeclampsia. *J Reprod Med* 2003; 48: 225-9.
8. Ficicioglu C, Kutlu T. The role of androgens in the aetiology and pathology of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 134-7.
9. Acromite M, Mantzoros C, Leach R, Hurwitz J, Dorey L. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 60-3.
10. Serin IS, Kula M, Basbug M, Unluhizarci K, Gucer S, Tayyar M. Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1009-13.
11. Troisi R, Potischman N, Roberts JM, Ness R, Crombleholme W, Lykins D, Siiteri P, Hoover RN. Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 455-60.
12. Jirecek S, Joura EA, Tempfer C, Knöfler M, Husslein P, Zeisler H. Elevated serum concentrations of androgens in women with pregnancy-induced hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 162-6.
13. Carlsen SM, Romundstad P, Jacobsen G. Early second-trimester maternal hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 117-21.
14. Dereli D, Ozgen G, Buyukkececi F, Guney E, Yilmaz C. Platelet dysfunction in lean women with polycystic ovary syndrome and association with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2263-8.
15. Urman B, Sarac E, Dogan L, Gurgan T. Pregnancy in infertile PCOD patients. Complications and outcome. *J Reprod Med* 1997; 42: 501-5.
16. Atamer Y, Erden AC, Demir B, Kocyigit Y, Atamer A. The relationship between plasma levels of leptin and androgen in healthy and preeclamptic pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 425-30.
17. Young DS. Implementation of SI units for clinical laboratory data. Style specifications and conversion tables. *Ann Intern Med* 1987; 106: 114-29.
18. Salamalekis E, Bakas P, Vitoratos N, Eleftheriadis M, Creasas G. Androgen levels in the third trimester of pregnancy in pa-

tients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 [Epub ahead of print].

19. Savelieva GM, Efimov VS, Grishin VL, Shalina RI, Kashezheva AZ. Blood coagulation changes in pregnant women at risk of developing preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 481: 3-8.
20. Diamant YZ, Rimón E, Evron S. High incidence of preeclamptic toxemia in patients with polycystic ovarian disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 143: 199-204.
21. Steier JA, Ulstein M, Myking OL. Human chorionic gonadotropin and testosterone in normal and preeclamptic pregnancies in relation to fetal sex. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 552-6.
22. Laivouri H, Kaaja R, Rutanen E, Viinikka E, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 344-7.

Reimpresos:

Dr. Edgar Hernández-Andrade

Unidad Medicina Fetal. Hospital
Materno-Infantil Vall d'Hebron (6a. planta).
Pg Vall Hebron 119. 08035.
Barcelona, España.
Tel.: +34 93 489 3190.
Fax: +34 932279336.
Correo electrónico: edhernan@vhebron.net

Recibido el 27 de junio de 2005.

Aceptado el 6 de abril de 2006.