

Subunidad beta de gonadotropina coriónica humana, testosterona libre y sexo fetal en el desarrollo de preeclampsia

Francisco A Yegúez Marín¹. Olivar Castejón.²

RESUMEN

La investigación tiene como objetivo determinar la relación existente entre los niveles de testosterona libre (TI), subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y sexo fetal con la preeclampsia (PE). Se estudiaron previo consentimiento informado, 20 primigestas complicadas con PE y 20 primigestas no complicadas, en edad gestacional mayor a 20 semanas, distribuidas en 50% fetos masculinos y 50% fetos femeninos, determinándose los niveles de TI y β -hCG. El análisis reportó que las gestantes con fetos masculinos y femeninos y sin PE tuvieron niveles significativamente mayores de β -hCG que aquellas con PE e idéntico sexo fetal, lo cual difiere de lo reportado en la literatura. En gestantes No PE los niveles de β -hCG fueron significativamente más elevados que en gestantes con PE para ambos sexos fetales. Las gestantes con fetos masculinos y PE reportaron niveles más elevados de TI que las gestantes sin PE e idéntico sexo fetal, similar a lo reportado en la literatura. En las gestantes con fetos femeninos no hubo diferencias significativas en los niveles de TI al comparar gestantes PE y No PE, difiriendo de lo reportado en la literatura. Las gestantes con PE y fetos femeninos tuvieron valores de TI significativamente mayores que las gestantes No PE y fetos masculinos. Los niveles de TI de gestantes con PE y fetos masculinos no difirieron significativamente de aquellas con fetos femeninos y No PE. Estos resultados pueden indicar una influencia androgénica en el mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia.

Palabras clave: preeclampsia, gonadotropina coriónica, testosterona, hipertensión.

ABSTRACT

Beta subunit of human chorionic gonadotropin, free testosterone and fetal sex in the development of preeclampsia

The research aims to determine the relationship between levels of free testosterone (FT), beta subunit of human chorionic gonadotropin (β -hCG) and fetal sex with preeclampsia (PE). Were studied previous informed consent, 20 primiparous complicated with PE and 20 primiparous uncomplicated, at gestational age greater than 20 weeks, divided into 50% male fetuses and 50% female fetuses, determining the levels of β -hCG and TI. The analysis reported that pregnant women with male and female fetuses without PE had significantly higher levels of β -hCG than those with PE and identical fetal sex, which differs from that reported in the literature. In pregnant not PE levels β -hCG were significantly higher than in pregnancies

with fetal PE for both sexes. Pregnant women with male fetuses and PE reported higher levels of TI that pregnant women without PE and identical fetal sex, similar to that reported in the literature. In pregnant women with female fetuses no significant differences in levels of TI comparing pregnant PE and Non PE, differing from those reported in the literature. Pregnant women with PE and female fetuses had significantly higher values of TI that pregnant women no PE and male fetuses. TI levels of PE and pregnant with male fetuses did not differ significantly from those with female fetuses and not PE. These results may indicate an androgenic influence in the pathophysiology of preeclampsia.

Key words: preeclampsia, chorionic gonadotropin, testosterone, hypertension.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos relacionados con el embarazo comprenden un espectro de posibilidades que van desde la preeclampsia (PE) a la eclampsia (E), ambas patologías caracterizadas por la tríada clásica de hipertensión arterial, proteinuria y edema, aunque este último signo ha sido abandonado como característico de dichas patologías. En general los signos y síntomas de la PE y E pueden hacer su aparición en un período que va desde la semana 20 de gestación hasta el puerperio inmediato. La PE puede llegar a complicar hasta 10% de los primeros embarazos (1) y constituye actualmente un importante problema de salud pública debido a la significativa morbilidad materno-fetal que origina. Sobre el producto de la concepción puede producir restricción del crecimiento fetal, parto prematuro o asfisia perinatal, y la madre está expuesta a complicaciones como el abrupcio placentae, convulsiones, hemorragia intracerebral y daño hepático o renal.

Meis y col. refieren que hasta 15% de los partos prematuros se deben a preeclampsia (2). Se sabe que en países desarrollados la preeclampsia es consistentemente responsable de 10-15% de la mortalidad materna. Mundialmente, hay aproximadamente 76.000 muertes cada año debido a preeclampsia (3). Atrash y col. demostraron que cerca de 18% de las 1450 muertes maternas en los Estados Unidos, entre los años de 1987 y 1990, fueron ocasionadas por la hipertensión inducida por el embarazo (4). Fathalla, en nombre de la FIGO y refiriéndose a seguridad materna, afirmó que cada minuto una mujer muere en relación con el embarazo y el parto, y que es la preeclampsia-eclampsia una de las principales entidades causante de mortalidad materna en países desarrollados (5).

En Venezuela, Guariglia y Herrera afirman que 85% de las mujeres con hipertensión inducida por el embarazo (HIE) son primigrávidas y que en éstas su incidencia es

¹ Universidad de Carabobo. Departamento de Salud Mental. fyeguez@uc.edu.ve

² Universidad de Carabobo. Extensión Aragua. Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA).

Correspondencia: Francisco A Yegúez Marín.

E-mail: fyeguez@netuno.net.ve

Recibido: Noviembre 2011 **Aprobado:** Mayo 2012

mayor en menores de 21 y mayores de 35 años (6). Con relación a la mortalidad perinatal por preeclampsia las cifras son alarmantes; en ese sentido, Arcay y Rodríguez, en el estado Carabobo durante el período 1958-1969, reportaron valores de 30% (7), Agüero y Aure, en el período 1939-1968, encontraron 33,4% (8) y Gutiérrez y col., en el período 1975-1986, dieron cifras de 28% (9). Recientemente, Uzcátegui y Toro, en el período 1974-1990, reportaron una mortalidad perinatal de 14,78%, lo cual significó un descenso significativo con relación a investigaciones previas (10).

En relación con la mortalidad materna por preeclampsia, Agüero y Aure, durante el período 1959-1974, reportaron que ésta se ubicó en 8,76% (8), y Gutiérrez y col., en el período 1975-1986, encontraron una mortalidad muy parecida a la anterior de 11,21% (9). En investigación más reciente, García y col., evaluando la mortalidad materna en hospitales de Maracaibo durante el período 1993-2000, encontraron una tasa de mortalidad global de 121,80 por cada 100.000 nacidos vivos, y dentro de éstas, 27,77% correspondió a muertes maternas por trastornos hipertensivos asociados al embarazo (11).

Las cifras son desalentadoras, puesto que se dan en el contexto del surgimiento de innumerables avances tecnológicos y del conocimiento en el campo de la medicina, constituyéndose en una patología en constante reto al intelecto investigativo, orientado este reto hacia la búsqueda de respuestas que en alguna medida reduzcan las significativas cifras de morbilidad materno-fetal.

Entre los aspectos controversiales que se asocian a esta compleja patología existe el relacionado con el impacto de los niveles séricos maternos de gonadotropina coriónica humana (hCG) y el riesgo de preeclampsia. En este sentido, Gonen y col. evaluando en las semanas 16-20 de gestación la relación entre los niveles séricos de hCG y el riesgo de complicaciones del embarazo y pronóstico perinatal, encontraron que las pacientes con elevados niveles de hCG tenían un riesgo significativamente más alto para hipertensión y restricción del crecimiento fetal que aquellas con valores normales (12).

Igualmente, Onderoglu y Kabukcu, en un estudio de 610 mujeres en el segundo trimestre de embarazo, encontraron que aquellas con elevados niveles de hCG mostraron un riesgo incrementado para preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro y ruptura prematura de membranas (13).

En este mismo orden de ideas, Ashour y col. encontraron que los niveles de la subunidad b de hCG (β -hCG) en el segundo trimestre del embarazo fueron más elevados en las mujeres que habían tenido hipertensión durante el embarazo, pero en este estudio, esta asociación fue estadísticamente significativa sólo entre mujeres multiparas, con lo cual concluyeron que la utilidad de la elevación β -hCG en el segundo trimestre del embarazo como test de detección de preeclampsia es limitada (14).

Se ha sugerido que los niveles séricos elevados de hCG durante el segundo trimestre de gestación constituyen un factor predictivo para preeclampsia de inicio temprano (15).

Towner y col. en un estudio observacional para evaluar el desenlace en 309 gestantes con niveles de hCG mayores o iguales a 2 MoM, encontró una asociación positiva entre la incidencia de preeclampsia y niveles de 3 o más MoM de hCG (16). En otro estudio de Basirat y col. se estudiaron los niveles de β -hCG en 40 gestantes con preeclampsia y 40 gestantes normales, encontrando que los niveles de la hormona fueron más elevados en las gestantes con preeclampsia que aquellas que no padecían la enfermedad (17). Recientemente se determinó que niveles elevados de hCG se relacionan con incremento de la proteína acuaporina-9 en las membranas celulares de pacientes preeclámpticas (18).

Por otro lado, existen igualmente controversias relacionadas con los niveles séricos maternos elevados de andrógenos y su impacto en la aparición de preeclampsia, siendo considerado en este contexto el sexo fetal como variable de asociación (19-20). En este sentido, Steier y col., estudiando los niveles de testosterona (T) y de hCG en embarazadas en el tercer trimestre de gestaciones normales y con preeclampsia, encontraron que dentro del grupo de las preeclámpticas las mujeres con fetos masculinos tuvieron niveles significativamente mayores de testosterona que las de feto femenino. Así mismo, en las preeclámpticas con fetos masculinos los niveles de hCG y testosterona fueron significativamente más altos que en las gestantes normotensas y con idéntico sexo fetal; concluyen los autores que estos resultados podrían indicar cierta influencia androgénica en el mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia (21).

Ficicioglu y Kutlu, investigando el papel de los andrógenos en la patogénesis de la preeclampsia, encontraron que las gestantes complicadas con hipertensión tenían niveles más elevados de proteína transportadora de hormona sexual (SHBG), mientras que la testosterona libre (TI) fue significativamente más alta sólo en el grupo con preeclampsia leve, por lo que concluyeron que es poco relevante el papel de los andrógenos en la patogénesis de la preeclampsia (22). En este mismo orden de ideas, se ha sostenido que niveles elevados de testosterona libre tanto en el segundo como en el tercer trimestre de gestación se asocian con un mayor riesgo de preeclampsia (23-24).

En relación al sexo fetal, Soriano y col. encontraron una probabilidad 1.6 veces mayor de presentar eclampsia si el feto era masculino (25).

A pesar de la controversia existente, existen evidencias que indican la probable influencia de los andrógenos, hCG y sexo fetal en la etiopatogenia de la PE, de manera que desconocer el papel que juegan en esta patología podría conducir a dificultades diagnósticas, lo cual en cierta medida limitaría la toma de medidas preventivas eficaces, incrementando de esta manera la morbilidad materno-fetal.

El objetivo del presente estudio es evaluar las relaciones existentes entre los niveles de TI, β -hCG y sexo fetal con la preeclampsia en embarazadas con edad gestacional mayor a 20 semanas.

MATERIALES Y MÉTODOS

La población quedó definida por las gestantes normales e hipertensas que acudieron a consulta obstétrica en

la Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera (CHET), Estado Carabobo, desde marzo 2006 hasta mayo 2007. La muestra quedó representada por embarazadas primigestas con edad gestacional mayor a 20 semanas y conformada por 40 muestras sanguíneas. Estas muestras se correspondieron con 20 gestantes normotensas y 20 con preeclampsia, y ambos grupos se distribuyeron en 10 embarazadas con fetos masculinos y 10 con fetos femeninos.

Para el diagnóstico de preeclampsia se cumplió con los criterios sugeridos por la National High Blood Pressure Education Program: Working Group report on high blood pressure in pregnancy (26):

- a.- Embarazada con edad gestacional mayor a 20 semanas.
- b.- Elevación de la presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o elevación de la presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg. Determinada en dos ocasiones con una diferencia de 6 horas.
- c.- Proteinuria cualitativa $\geq 2+$ en ausencia de infección urinaria.

Criterios de Inclusión:

Primigestas con embarazo mayor de 20 semanas de gestación.
Embarazadas (n=20) con preeclampsia y sin preeclampsia (n=20).
Edad materna: entre 15 y 35 años.

Criterios de exclusión: Existencia de gestación previa, Hipertensión arterial previa al embarazo, Diagnóstico de Diabetes Mellitus, Tabaquismo, Embarazo múltiple actual, Enfermedad vascular de cualquier etiología, Presencia de hirsutismo clínico, Madre o hermanas con preeclampsia, Diagnóstico previo de enfermedad renal crónica, Presencia de infección urinaria materna o infección fetal, Diagnóstico previo de enfermedad autoinmune, Síndrome ovario poliquístico.

Las determinaciones de TI y de la β -hCG se realizaron mediante la técnica de electro-quimioluminiscencia en sangre materna empleando el analizador Elecsys 2010 de laboratorios Roche. Los reactivos empleados fueron el Testo Libre y el HCG Stat igualmente de laboratorios Roche. La determinación de proteinuria en orina se realizó aplicando las tiras reactivas Combur¹⁰ Test de laboratorios Roche.

La recolección de los datos se realizó mediante las siguientes técnicas:

Muestras obtenidas por punción venosa previa asepsia y antisepsia y a continuación transportadas en gradillas al centro de procesamiento: Laboratorio de biodiagnóstico Los Colorados.

Determinación de las concentraciones de β -hCG por radioinmunoanálisis.

Determinación de las concentraciones de Testosterona Libre por radioinmunoanálisis.

Determinación de proteinuria: se tomó una muestra de orina de cada gestante y se le aplicó la tira reactiva para determinar la presencia de proteínas; sus resultados se expresaron en cruces (+).

Determinación de la edad gestacional: se realizó mediante cálculo basado en parámetros ecosonográficos.

Determinación del sexo fetal mediante ecosonografía.

El médico investigador en su primer contacto con la embarazada y previo consentimiento informado, procedió a documentar los datos pertinentes de cada paciente según el formato previamente elaborado para tal fin. Se cumplió con la regulación ética del instituto donde se realizó la investigación.

La información recolectada sobre las variables en estudio se ordenó y clasificó según los objetivos de la investigación para proceder a la realización de cuadros y gráficas apropiados. Se analizaron los resultados a través del software de análisis estadístico computarizado SPSS Versión 10.0 para Windows en español mediante las siguientes técnicas:

Inicialmente se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov a las variables numéricas, lo que permitió determinar la normalidad de los datos, dando como resultado que dichas variables se ajustan a la distribución normal.

Se calculó media y desviación estándar de todas las características de los grupos muestrales y de las variables investigadas (β -hCG y TI).

Para determinar la pertinencia de los criterios de inclusión de los grupos muestrales en cuanto a la comparabilidad efectiva de la edad materna y edad gestacional según sexo fetal de las gestantes (No PE y con PE), se aplicó el t-Test para establecer las respectivas diferencias de promedio.

Para el análisis de las diferencias de medias entre subgrupos de gestantes con feto masculino y feto femenino, tanto de la β -hCG como de la TI, se aplicó el t-Test para muestras independientes tanto para gestantes No PE y con PE, por separado.

Para las diferencias de medias intergrupales (No PE y con PE) de ambas hormonas discriminadas según sexo fetal, se aplicó igualmente el t-Test para muestras independientes. Se fijó como criterio de significación un valor de $P \leq 0,05$.

RESULTADOS

Los valores medios de la edad materna según sexo fetal en gestantes sin preeclampsia presentaron una diferencia no significativa ($P < 0,228$), ya que en gestantes con fetos femeninos fue de 24,40 años (DE: 2,46) y en aquellas con fetos masculinos de 22,60 años (DE: 3,84). En cuanto a la edad gestacional, los valores medios fueron de 27,9 años (DE: 4,82) en gestantes con fetos femeninos y para gestantes con fetos masculinos de 23,30 años (DE: 2,16), sin significación estadística la diferencia entre ambos promedios ($P < 0,013$).

En relación a las gestantes preeclámpsicas, los valores medios de la edad materna según sexo fetal en gestantes con preeclampsia presentaron una diferencia no significativa, ya que en gestantes con fetos femeninos fue de 25,20 años y en aquellas con fetos masculinos de 21,90 años, siendo las desviaciones estándar de 2,25 años y 5,36 años, respectivamente.

En cuanto a la edad gestacional, los valores medios fueron de 31,90 años en gestantes con fetos femeninos y desviación de 3,28 años, y para gestantes con fetos masculinos de 30,40 años y desviación de 5,10 años, sin significación estadística la diferencia entre ambos promedios ($P < 0,444$).

Se evidencia que las gestantes con fetos masculinos y diagnosticadas con preeclampsia presentaron valores medios de la testosterona libre mayores que aquéllas sin preeclampsia; esta diferencia fue significativa ($P < 0,004$), ya que fue de 1,14 pg/mL con desviación estándar de 0,71 pg/mL para las primeras, y para las no preeclámplicas fue de 0,37 pg/mL, con desviaciones estándar de 0,14 pg/mL.

Los valores medios de gonadotropina coriónica humana fueron de 9748,5 mIU/mL en gestantes con preeclampsia y desviación de 2581,7 mIU/mL y para las gestantes sin preeclampsia de 14140,5 mIU/mL desviación de 4288,4 mIU/mL hallándose una diferencia de orden significativo entre ambos promedios ($P < 0,012$).

Las pacientes investigadas con gestación de fetos femeninos y diagnosticadas con preeclampsia, presentaron valores medios de la testosterona libre mayores que aquéllas sin preeclampsia; esta diferencia fue no significativa ($P < 0,870$), ya que fue de 1,05 pg/mL con desviación estándar de 0,36 pg/mL para las primeras, y para las no preeclámplicas fue de 1,01 pg/mL, con desviaciones estándar de 0,66 pg/mL.

En la gonadotropina coriónica humana, los valores medios fueron de 8224,4 mIU/mL en gestantes con preeclampsia y desviación de 3713,4 mIU/mL y para las gestantes sin preeclampsia de 15439,6 mIU/mL y desviación de 6107,8 mIU/mL, hallándose una diferencia de orden significativo ($P < 0,005$) entre ambos promedios ($P < 0,004$).

Las pacientes investigadas con gestación de fetos femeninos y diagnosticadas con preeclampsia, presentaron valores medios de la testosterona libre mayores que aquéllas con fetos masculinos y sin preeclampsia; esta diferencia fue significativa ($P < 0,001$), ya que fue de 1,05 pg/mL con desviación estándar de 0,36 pg/mL para las primeras, y para las no preeclámplicas con fetos masculinos fue de 0,37 pg/mL, con desviaciones estándar de 0,14 pg/mL. En cuanto a la gonadotropina coriónica humana, los valores medios fueron de 14140,5 mIU/mL en gestantes sin preeclampsia y fetos masculinos con una desviación estándar de 4288,4 mIU/mL y para las gestantes con preeclampsia y fetos femeninos fue de 8224,4 mIU/mL y desviación estándar de 3713,4 mIU/mL, hallándose una diferencia de orden significativo entre ambos promedios ($P < 0,004$).

Las pacientes investigadas con gestación de fetos masculinos y diagnosticadas con preeclampsia, presentaron valores medios de la testosterona libre mayores que aquéllas con fetos femeninos y sin preeclampsia; esta diferencia fue no significativa ($P < 0,693$), ya que fue de 1,14 pg/mL con desviación estándar de 0,71 pg/mL para las primeras, y para las no preeclámplicas con fetos femeninos fue de 1,01 pg/mL, con desviaciones estándar de 0,66 pg/mL. En cuanto a la gonadotropina coriónica humana, los valores medios fueron de 15439,6 mIU/mL en gestantes sin preeclampsia y fetos femeninos con una desviación estándar de 6107,8 mIU/mL

y para las gestantes con preeclampsia y fetos masculinos fue de 9748,5 mIU/mL con desviación estándar de 3713,4 mIU/mL, hallándose una diferencia significativa entre ambos promedios ($P < 0,014$).

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó en dos grupos de gestantes, uno complicado con PE y otro sin PE, observándose que en gestantes sin PE los grupos eran homogéneos en cuanto a la variable edad materna para ambos sexos fetales, por el contrario, con relación a la edad gestacional según sexo fetal se observó una diferencia significativa en el grupo sin PE, correspondiendo edades mayores a gestantes con fetos femeninos que a aquéllas con fetos masculinos. En el grupo con PE los grupos resultaron homogéneos tanto para la edad materna como para la edad gestacional y para ambos sexos fetales.

Los datos de nuestro estudio reportaron que las gestantes sin preeclampsia presentaron valores más elevados de β -hCG para ambos sexos fetales que las preeclámplicas, lo cual no es consistente con los resultados de estudios previos. En diversos estudios se ha evidenciado la asociación entre niveles elevados de hCG y preeclampsia (15-18, 27). Esta discrepancia podría explicarse a que no sólo es relevante la cuantificación de la hCG si no que además es importante su funcionalidad ya que existen cuatro variantes distintas de la hCG: hCG, hCG hiperglicosilada, β -hCG y hCG hipofisiaria y cada una de estas variantes juega papeles diferentes tanto en embarazos normales como complicados (28).

En un estudio realizado en el 2005 por Carlsen y col., se encontró que niveles elevados de andrógenos en el segundo trimestre predecían la subsecuente aparición de preeclampsia (23).

En este mismo sentido, Salamalekis y col., encontraron en un estudio realizado en el 2006, niveles más elevados de testosterona libre en pacientes preeclámplicas que en aquellas normales. En el presente estudio, las pacientes con PE presentaron niveles más elevados de TI que las no PE lo cual es consistente con la literatura revisada, sin embargo, al hacer la discriminación por sexo fetal, esta asociación se estableció solo entre gestantes PE y fetos masculinos contra gestantes no PE e idéntico sexo fetal y, adicionalmente, entre las gestantes PE y fetos femeninos contra las no PE y fetos masculinos; estos resultados difieren parcialmente de la literatura revisada en donde consistentemente los niveles de TI fueron más elevados en las pacientes PE que en las no PE independientemente del sexo fetal (24).

CONCLUSIONES

En el presente estudio, de acuerdo a nuestros resultados, no existió asociación entre niveles elevados de β -hCG y la presencia de preeclampsia. Por otro lado, estos mismos datos sugieren la presencia de una influencia mediada por andrógenos en el mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad. Considerando la significativa prevalencia de la preeclampsia y sus complicaciones sobre la madre y el feto, más estudios deben dirigirse hacia la predicción de la enfermedad mediante el descubrimiento de marcadores que permitan una detección precoz de tan devastadora patología.

REFERENCIAS

1. Kuznicki S, Villamil A, Rodríguez P. Hipertensión y embarazo: diagnóstico, fisiopatología y tratamiento. RDHA. BSV-México (en línea). 1995. Fecha de acceso: 15 de julio de 2003. Disponible en: <http://www.chasque.apc.org/pfizer> (gratuito).
2. Meis PJ, Goldbenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm birth. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(3):562-567.
3. Livingston JC, Maxwell BD. "Preeclampsia: theories and speculations." *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115(5-6):145-148.
4. Atrash HK, Alexander S, Berg CJ. "Maternal mortality in developed countries: not just a concern of the past." *Obstet Gynecol* 1995; 86(4Pt2):700-705.
5. Benagiano G, Fathalla MF, Lalonde A, Thomas B. "The FIGO save the mother's initiative." *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 86(2): 283-293.
6. Guariglia D, Herrera JL. Hipertensión Inducida Por El Embarazo. En: Zighelboim I, Guariglia D, editores. 1ª ed. Caracas: Disinlimed, C.A, 2001. p. 363-385.
7. Arcay A, Rodríguez A. Toxemia ecláptica durante el período 1958-1969 en el Hospital Central de Valencia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1970; 30:473-495.
8. Agüero O, Aure M. Riesgo perinatal en la eclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1974; 34: 359-364.
9. Gutiérrez O, González M, Valle M, Lugo LM, Lemus A. Mortalidad materna por eclampsia en un hospital de referencia: Maternidad Concepción Palacios (1975-1986). *Rev Obstet Ginecol Venez* 1988; 48: 84-89.
10. Uzcátegui O, Toro J. Morbimortalidad en la eclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1992; 52: 149-152.
11. García I, Molina-Vilchez J, Cepeda R y Cepeda M. Tasas de mortalidad materna en los hospitales de Maracaibo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002; 62(2):103-108.
12. Gonen R, Pérez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992; 80:83-86.
13. Onderoglu LS, Kabukcu A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *Reproduction* 1999; 56(3):245-249.
14. Ashour AM, Lieberman ES, Haug LE, Repke JT. The value of elevated second-trimester beta-human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (2):438-442.
15. Olsen RN, Woelkers D, Dunsmoor-Su R, Lacoursiere DY. Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3): 228-234.
16. Towner D, Gandhi S, El KD. Obstetric outcomes in women with elevated maternal serum human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(6): 1676-1681.
17. Basirat Z, Barat S, Hajiahmadi M. Serum beta human chorionic gonadotropin levels and preeclampsia. *Saudi Med J* 2006; 27(7): 1001-1004.
18. Marino GI, Castro-Parodi M, Dietrich V, Damiano AE. High levels of human chorionic gonadotropin (hCG) correlate with increased aquaporin-9 (AQP9) expression in explants from human preeclamptic placenta. *Reprod Sci* 2010; 17(5): 444-453.
19. Steier JA, Myking OL, Bergsjö PB. Correlation between fetal sex and human chorionic gonadotropin in peripheral maternal blood and amniotic fluid in second and third trimester normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(5): 367-371.
20. Steier JA, Bergsjö PB, Thorsen T, Myking OL. Human chorionic gonadotropin in maternal serum in relation to fetal gender and utero-placental blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(2): 170-174.
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 (3): 552-556.
22. Ficicioglu C, Kutlu T. The role of androgens in the aetiology and pathology of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23(2): 134-137.
23. Carlsen SM, Romundstad P, Jacobsen G. Early second-trimester maternal hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(2): 117-121.
24. Salamalekis E, Bakas P, Vitoratos N, Eleftheriadis M, Creatas G. Androgen levels in the third trimester of pregnancy in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126(1):16-19.
25. Soriano AR, Valdés JE, Valdés H, Lara AL. ¿El sexo fetal determina la severidad de la preeclampsia-eclampsia?. *Ginecol Obstet Mex* 1996; 64(1): 18-20.
26. Report of Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. NHLBI (en línea) 2001. Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2004. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/resources/hyperten_preg/.
27. Lorzadeh N, Kazemirad S. The effects of fetal gender on serum human chorionic gonadotropin and testosterone in normotensive and preeclamptic pregnancies. *J Pregnancy* 2012; 2012:87-92.
28. Norris W, Nevers T, Sharma S, Kalkunte S. Review: hCG, preeclampsia and regulatory T cells. *Placenta* 2011; 32 Suppl 2:S182-S185.