

CORTISOL PLASMÁTICO POR TRIMESTRE DE EMBARAZO: ESTUDIO DE UN HOSPITAL ARGENTINO

FRANCO N. LÓPEZ LÓPEZ¹, SILVINA TORMO¹, MAURO G. CRUSEÑO¹,
EDUARDO MORATTO², EVANGELINA GIACOIA¹

¹Servicio de Endocrinología, ²Servicio de Bioquímica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Franco N. López López, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Pte. Illia s/n y Marconi, 1684 El Palomar, Morón, Buenos Aires, Argentina

E-mail: endocrinolopez@gmail.com

Recibido: 27-XI-2024

Aceptado: 8-I-2025

Resumen

Introducción: El cortisol materno sufre variaciones en sus niveles secundarios a adaptaciones fisiológicas. Aumenta a partir de la semana 25 del embarazo, pudiendo alcanzar dos veces el valor de las mujeres no embarazadas en el tercer trimestre. Los objetivos de este trabajo fueron demostrar el aumento de los valores de cortisol en el embarazo y establecer rangos de referencia de cortisol plasmático trimestre específicos de nuestra población de embarazadas sanas.

Materiales y métodos: Se realizó medición de cortisol en 186 embarazadas sanas entre los años 2020 a 2023, se analizaron 62 mujeres por cada trimestre de embarazo, incluyendo edad, índice de masa corporal (IMC), gestas previas, glucemia e ionograma.

Resultados: La mediana de edad fue 27 (18-47) años, gestas previas 1 (0-9), IMC 25.7 (16.6-46.2) kg/m². En el primer trimestre la mediana de cortisol fue 14.1 (7.5-31.0) µg/dL; del segundo trimestre 20.5, (10.0-47.2) µg/dL y del tercer trimestre 23.2, (11.8-33.1) µg/dL. El aumento del cortisol a lo largo de los trimestres fue estadísticamente significativo $p < 0.001$.

Discusión: En este trabajo se identificaron los valores de cortisol por trimestre específico, pudiendo evidenciar el aumento a lo largo del embarazo. Contar con valores de referencia, permite una interpretación adecuada y

realizar diagnósticos clínicos de enfermedades endocrinas en esta etapa de la vida.

Palabras clave: rango de referencia, embarazadas, ACTH

Abstract

Plasma cortisol by trimester of pregnancy: study from an Argentine hospital

Introduction: Maternal cortisol undergoes variations in its levels secondary to physiological adaptations. Maternal cortisol secretion increases from the 25th week of pregnancy, estimated to reach twice the value of non-pregnant women in the third trimester. The objectives of this study were to demonstrate the increase in cortisol values in pregnancy and establish reference ranges of plasma cortisol trimester specific to our population of healthy pregnant women.

Materials and methods: Cortisol measurement was performed in 186 healthy pregnant women between 2020 and 2023, 62 women were analyzed for each trimester of pregnancy, including age, body mass index (BMI), previous pregnancies, glycemia and ionogram.

Results: The median age was 27 (18 - 47) years, previous pregnancies 1 (0-9), BMI 25.7 (16.6 - 46.2) kg/m². In the first trimester, the median cortisol level was 14.1 (7.53 - 31.0) µg/dL; in the second trimester 20.5, (10.0 - 47.2) µg/dl and in the third trimester 23.2, (11.8 - 33.1) µg/dL. The increase in cortisol throughout the trimesters was statistically significant $p < 0.001$.

Discussion: In this study, cortisol values were identified by specific trimester, which could show an increase throughout pregnancy. Having reference values allows for proper interpretation and clinical diagnosis of endocrine diseases at this stage of life.

Key words: reference range, pregnant women, ACTH

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- El embarazo es una instancia de hipercortisolemia fisiológica. En la actualidad no contamos con rangos concretos de referencia en cada trimestre, dificultando la interpretación de esta prueba bioquímica en este contexto.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Este estudio evidencia un aumento progresivo de cortisol durante el embarazo, con niveles más elevados en el tercer trimestre. Establecimos valores de referencia trimestre específicos, facilitando el abordaje del eje adrenal en el embarazo. Estos datos contribuyen a dilucidar la complejidad presente en la práctica clínica. Consideramos que este estudio se podría replicar en cada centro.

El cortisol materno sufre variaciones en sus niveles. A partir de la semana 8, el citotrofo- blasto y la decidua sintetizan un homólogo a la hormona liberadora de corticotropina (CRH), denominada CRH placentaria (CRHp)¹. El cortisol genera una retroalimentación positiva en la CRHp, a diferencia de lo que sucede con la CRH materna². La CRHp estimula la síntesis de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) placentaria (ACTHp), que se libera a la circulación fetal³, pero el efecto de la CRHp en la hipófisis materna

no está claro⁴. La ACTHp estimula el aumento de cortisol libre materno, contribuyendo al hipercortisolismo relativo³.

La secreción de cortisol materno aumenta a partir de la semana 25 del embarazo, estimando alcanzar dos veces el valor de las mujeres no embarazadas en el tercer trimestre⁵. A finales del segundo trimestre, el hiperestrogenismo genera un aumento de la síntesis hepática de CBG (globulina fijadora de corticosteroides, por sus siglas en inglés: *corticosteroid binding globulin*), colaborando con el aumento de cortisol y disminuyendo la depuración del mismo^{6,7}. En la actualidad, los valores de cortisol materno no se encuentran estandarizados⁸.

La enzima placentaria 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β-HSD2) metaboliza el 50-90% el cortisol a cortisona, protegiendo al feto del hipercortisolismo materno⁹. El cortisol en sangre fetal alcanza niveles que son del 10-20% de los niveles maternos¹⁰.

A pesar de este hipercortisolismo el ritmo circadiano se mantiene y las mujeres embarazadas no desarrollan estigmas de excesos de glucocorticoides, esto último posiblemente por la actividad antiglucocorticoide de las concentraciones elevadas de progesterona^{1,11} (Fig. 1).

El cortisol influye en el desarrollo y maduración fetal, y su exposición a concentraciones suprafsiológicas puede perjudicar diversos órganos¹².

Actualmente, no contamos con parámetros bioquímicos precisos de cortisol para esta etapa de la vida. La determinación de cortisol sérico forma parte de la evaluación del eje adrenal, y contar con valores de referencia en mujeres embarazadas nos permitiría realizar diagnósticos clínicos adecuados.

Por lo tanto, los objetivos de este trabajo fueron demostrar el aumento de los valores de cortisol en el embarazo y establecer los rangos de referencia de cortisol plasmático trimestre específicos de nuestra población de embarazadas sanas.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo, descriptivo y observacional. Criterios de inclusión: mujeres embarazadas mayores de 18 años que asistieron a nuestro centro durante el periodo de 2020 a 2023. Criterios de exclusión: diagnóstico de al-

guna enfermedad a lo largo del embarazo, enfermedades crónicas previas, estar en tratamiento con glucocorticoides, valor de glucemia mayor o igual a 100 mg/dL.

Se recolectaron datos en planillas individuales donde se consignaron variables detalladas a continuación. Los datos de identificación se codificaron para mantener la confidencialidad de los mismos. Se incluye la única medición bioquímica correspondiente a estudios de rutina perteneciente al trimestre que se encontraban cursando el embarazo, añadiendo cortisol plasmático a la muestra solicitada. De las variables clínicas se consideró: edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), gesta previa y edad gestacional en el momento de análisis bioquímico. De las variables bioquímicas medidas 8 a.m., en ayunas: glucemia, por método enzimático, hexoquinasa Roche (Alemania); ionograma, medido por electrodos sensibles

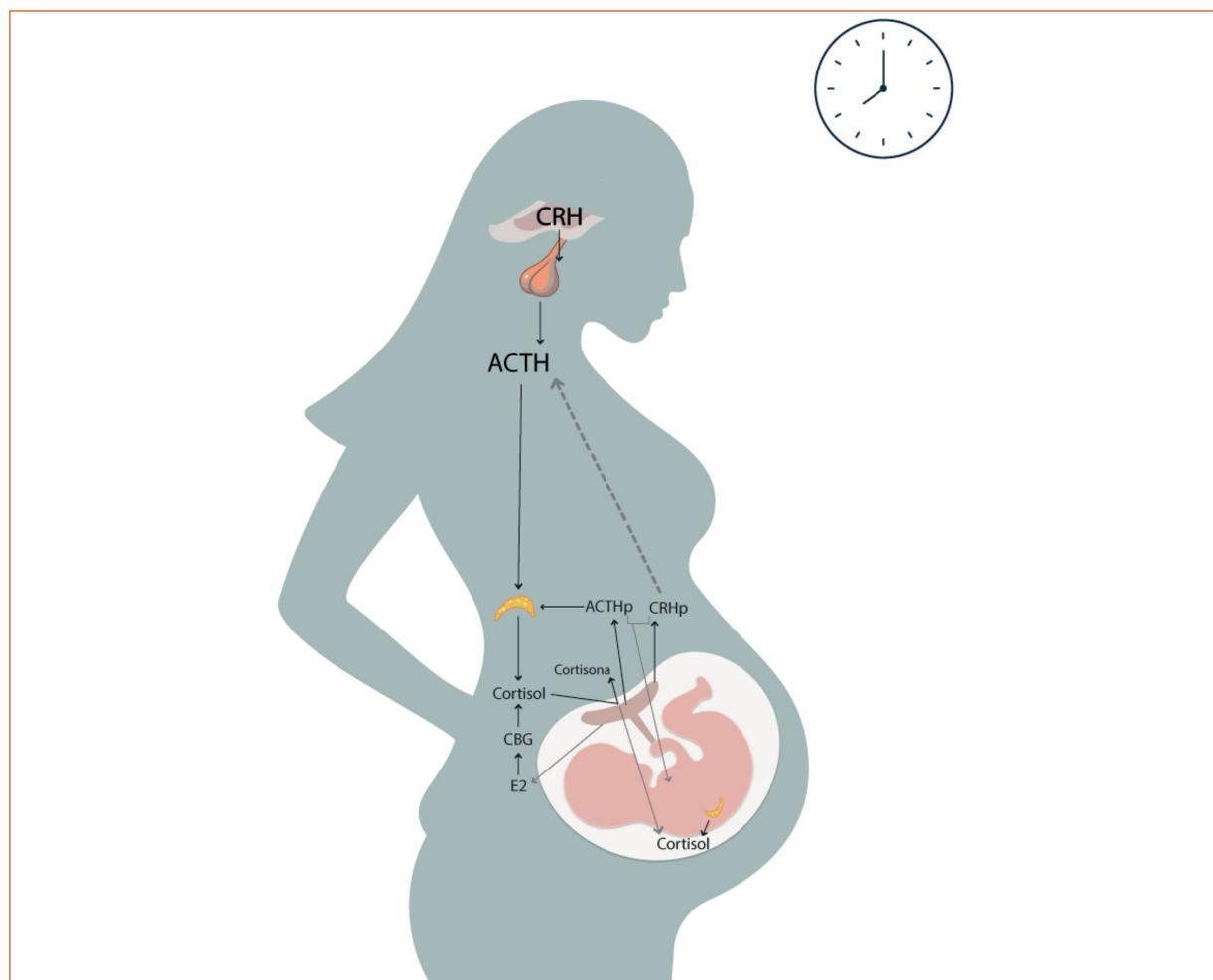
de iones en analizador Cobas C-503 Roche (Alemania) y cortisol plasmático determinado por quimioluminiscencia, Beckman-Coulter en analizador UniCel DxI800 (EE. UU.).

Las pacientes fueron subgrupadas según el trimestre en el que se realizaba la extracción.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó R-Studio. Las variables continuas se describen mediante la mediana, el rango intercuartílico (RIC) y el rango (valor mínimo y máximo). Para comparar los niveles de cortisol entre los trimestres, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Un valor de p inferior a 0.05 se consideró estadísticamente significativo. Posteriormente, se realizaron pruebas post hoc mediante la prueba de Dunn con corrección de Bon-

Figura 1 | Eje adrenal en el embarazo



CRH: hormona liberadora de corticotropina; CRHp: hormona liberadora de corticotropina placentaria; ACTH: adrenocorticotropina; ACTHp: adrenocorticotropina placentaria; CBG: globulina fijadora de corticosteroides (por sus siglas en inglés: corticosteroid binding globulin); E2: estradiol

ferroni para identificar diferencias específicas entre los trimestres.

Consideraciones éticas

Cumplimos con el anonimato de todas las participantes, manteniendo su confidencialidad, anulando la carga de nombre y apellido en la base de datos, resguardando los datos de los participantes; respetando los lineamientos de la Declaración de Helsinki, las Guías de la CIOMS (2016), la Resolución del Ministerio de Salud de la Nación N° 1480/11, así como la Ley 25.326 de protección de datos personales (Habeas Data). El mismo fue presentado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas.

Resultados

Reclutamos 186 mujeres embarazadas. La mediana de edad fue 27 RIC 8 (18 - 47) años, gestas previas 1 RIC 2 (0-9), IMC 25.7 RIC 6.4 (16.6-46.2) kg/m². Se las agrupó en el trimestre que se determinaba el cortisol, obteniendo 62 pacientes en cada trimestre. Las características clínicas y bioquímicas de cada subgrupo se evidencian en la Tabla 1 y 2 respectivamente.

En el primer trimestre la mediana de cortisol fue 14.1, RIC 6.9 (7.5-31.0) µg/dL; del segundo trimestre 20.5, RIC 8.7 (10.0-47.2) µg/dL y del tercer trimestre 23.2, RIC 8 (11.8-33.1) µg/dL (Fig. 2). La comparación entre los trimestres fue $p < 0.001$. Las diferencias específicas entre ellos: primer y segundo trimestre ($Z = -4.4$ $p < 0.001$), primer y tercer trimestre ($Z = -7.1$ $p < 0.001$), y segundo y tercer trimestre ($Z = -2.7$ $p = 0.016$).

Discusión

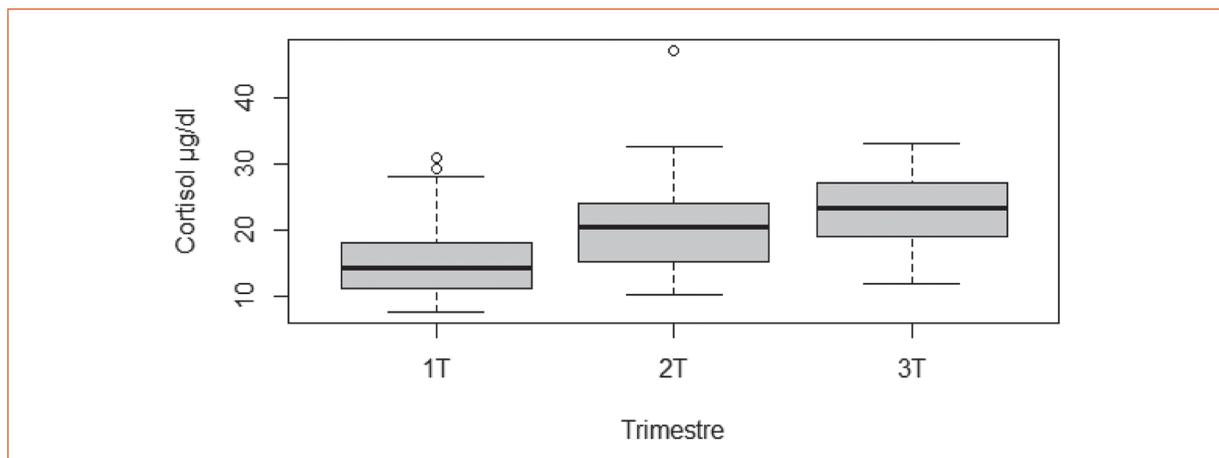
En este trabajo se establecieron los valores de cortisol por trimestre específico, pudiendo evidenciar el aumento a lo largo del embarazo. La población analizada presentó parámetros clínicos (edad, índice de masa corporal) y antecedentes de gesta muy similares.

Coincidente con nuestros resultados, un estudio australiano con una muestra menor, midió cortisol plasmático en 20 embarazadas sanas (edad 33.5 ± 0.7 , IMC 22.9 ± 0.9) de forma longitudinal desde el primer trimestre hasta el posparto comparándolas con un grupo control (15 mujeres premenopáusicas entre 18 a 45 años), y observó concentraciones medias de cortisol total 1.6, 2.4 y 2.9 veces más elevadas durante el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente, concluyendo un aumento de cortisol y CBG durante el embarazo e indicando una regulación positiva del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal materno¹³. Otras investigaciones describen un aumento de dos a tres veces en los niveles de cortisol materno en el tercer trimestre del embarazo, seguido de una disminución posterior en los niveles de cortisol después del parto^{14,15}.

Contar con valores de referencia, permite una interpretación adecuada y realizar diagnósticos clínicos de enfermedades endocrinas en esta etapa de la vida.

Los valores de corte para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal (IA) en el embarazo no están totalmente claros. Rabinovich y col., determinaron que un valor de cortisol sérico matinal

Figura 2 | Valores de cortisol por trimestre



1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre

<3 µg/dL confirma el diagnóstico de IA, mientras que concentraciones > 19 µg/dL durante el primer trimestre y el inicio del segundo lo excluyen, siendo no válido para el tercer trimestre¹⁶. Agregan los autores mencionados que puede indicarse la prueba de estimulación con dosis altas y baja de ACTH, si bien no existe punto de corte estandarizado durante la gestación, indicando un valor <30 µg/dLs de cortisol altamente sospechosa de IA; y contraindican la prueba hipoglucemia insulínica durante el embarazo¹⁶. En cambio, Anand y col. informan que un cortisol matutino <5µg/dL en contexto de síntomas clínicos de IA son suficientes para confirmar el diagnóstico; sugiriendo etiología primaria si el resultado de la ACTH es más de 2 veces del límite superior¹⁷. Recomiendan la prueba de ACTH en valores entre 5 y 32 dependiendo del trimestre como prueba *gold standard*¹⁷. A su vez, sugieren el uso de valores trimestrales específicos de

cortisol estimulado, definiendo para el primero el valor de 25 µg/dL y 29 µg/dL y 32 µg/dL para el segundo y tercer trimestre respectivamente¹⁷, por lo que es necesario contar primero con valores sin estímulo. Por otro lado, el síndrome de Cushing es poco frecuente en el embarazo, debido a que genera anovulación e infertilidad por alteración de gonadotrofinas e hiperandrogenismo^{16,18}, pero se utiliza el cortisol libre urinario o cortisol salival para su evaluación¹⁹.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado en Argentina, ya que no contamos con rangos de referencia población/método específico. Sin embargo, sólo medimos el cortisol plasmático una vez y agrupamos las participantes según en el trimestre que se realizaba, es decir, teniendo una medición puntual a lo largo del embarazo. La población tenía características clínicas similares, pero la falta de mediciones múltiples condiciona nuestra capacidad para

Tabla 1 | Variables clínicas por trimestre

	Primer trimestre (n:62)	Segundo trimestre (n:62)	Tercer trimestre (n:62)
Edad (años)	29 RIC 9.7 (19 – 41)	25 RIC 7 (18– 47)	26 RIC 7 (18 – 42)
Gestas previas	1 RIC 2 (0 – 6)	1 RIC 1 (0 – 9)	RIC 1 (0 – 5)
IMC (kg/m ²)	25.8 RIC 7.5 (17.3 – 41.8)	25.6 RIC 4.2 (16.6 – 36.2)	25.7 RIC 5.8 (19.5 – 46.2)

IMC: índice de masa corporal. Medianas RIC: rango intercuartilico (rango)

Tabla 2 | Variables bioquímicas por trimestre

	Primer trimestre (n:62)	Segundo trimestre (n:62)	Tercer trimestre (n:62)
Glucosa (mg/dL)	86 RIC 8.0 (70 – 99)	82 RIC 10.7 (70 – 99)	79 RIC 7.7 (70 – 98)
Sodio (mmol/L)	137 RIC 3 (132 – 145)	137 RIC 3 (131 – 143)	138 RIC 4 (135 –145)
Potasio (mmol/L)	4.0 RIC 0.3 (3.5 – 4.9)	4.1 RIC 0.3 (3.6 – 4.9)	4.1 RIC 0.3 (3.6 – 5.2)

Medianas RIC: rango intercuartilico (rango)

observar variaciones en los niveles de cortisol en una misma paciente. Medimos el cortisol mediante inmunoensayo, que es una medida de cortisol total, por lo tanto, no pudimos distinguir el unido y el libre como sucede en el salival. No obstante, observamos un aumento de cortisol plasmático comparando las diferentes poblaciones, siendo significativo especialmente con las pacientes del tercer trimestre. Otra limitación es que, al realizar-

se en un centro de alta complejidad, la mayoría de las pacientes que acuden presentan enfermedades complejas, restringiendo la muestra.

Consideramos que este trabajo permite colaborar para esclarecer valores de referencia para el cortisol, permitiendo evaluar más adecuadamente a las personas gestantes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Zijlmans MAC, Riksen-Walraven JM, de Weerth C. Associations between maternal prenatal cortisol concentrations and child outcomes: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 53: 1-24.
- Petraglia F, Sawchenko PE, Rivier J, Vale W. Evidence for local stimulation of ACTH secretion by corticotropin-releasing factor in human placenta. *Nature* 1987; 328:717-9.
- Nana M, Williamson C. Pituitary and adrenal Disorders of pregnancy. 2022 Oct 11. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al, (eds). *Endotext* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
- Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005; 26: 775-99.
- Allolio B, Hoffmann J, Linton EA, Winkelmann W, Kusche M, Schulte HM. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 279-89.
- Carr BR, Richard Parker C, Madden JD, MacDonald PC, Porter JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 416-22.
- Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005; 26: 775-99.
- Langlois F, Lim DST, Fleseriu M. Update on adrenal insufficiency: diagnosis and management in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24: 184-92.
- Frey BN, Andrezza AC, Lafer B, et al. Role of 11 β -HSD2 in pregnancy and fetal development. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 55.
- Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev* 2006; 27: 141-69.
- Melmed S, Koenig R, Rosen C, Auchus R, Goldfine A. *Williams textbook of endocrinology*, 14th ed. South Asia Edition, 2 vol set - E-Book. Elsevier India; 2020, pp 821-24.
- Davies KL, Smith DJ, El-Bacha T, et al. Cortisol regulates cerebral mitochondrial oxidative phosphorylation and morphology of the brain in a region-specific manner in the ovine fetus. *Biomolecules* 2022; 12: 768.
- Jung C, Ho JT, Torpy DJ, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1533-40.
- Giesbrecht GF, Campbell TS, Letourneau N, et al. Cortisol and pregnancy: regulatory mechanisms, adaptation and post-partum changes. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 2082-92.
- Seth S, Lewis AJ, Galbally M. Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 124.
- Rabinovich IH, Alfonso GO, Moreno AS, et al. Guía clínica de las modificaciones hipotálamohipofisarias en el embarazo y en el período posparto. *Endocrinol Nutr* 2008; 55: 29-43.
- Anand G, Beuschlein F. Management of endocrine disease: fertility, pregnancy and lactation in women with adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2018; 178.
- Hamblin R, Coulden A, Fountas A, Karavitaki N. The diagnosis and management of Cushing's syndrome in pregnancy. *J Neuroendocrinol* 2022; 34: e13118.
- Gheorghiu ML, Fleseriu M. Conundrums of diagnosis and management of Cushing's syndrome in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2024; 53: 421-35.