

# Hormona gonadotropina coriónica, ¿un marcador sérico de la preeclampsia?

PEDRO MEJÍA, ALBERTO FRANCO

## Resumen

**OBJETIVO:** Determinar la correlación entre niveles de gonadotropina coriónica beta medidos en el segundo trimestre de la gestación y el riesgo de presentación de preeclampsia. **DISEÑO:** Estudio prospectivo, descriptivo. **MATERIAL:** A 85 gestantes en un segundo trimestre se les determinó la sub unidad beta de la gonadotropina coriónica sérica, siendo seguidas hasta el término. **RESULTADOS:** Edad materna promedio 29,4 años, peso pregestacional promedio 55,7 kilos. Edad gestacional media a la toma de la muestra 20,6 semanas, 38 nulíparas y 47 multíparas. La concentración plasmática de la gonadotropina coriónica beta tuvo una media de 32,988 mUI/mL y un rango de 5000 - 140000 mUI/mL. Edad gestacional promedio al parto 38 semanas, 53 partos vaginales y 32 partos por cesárea. La preeclampsia se presentó en 14 de 85 gestantes (16%), 10 con preeclampsia leve y 4 con preeclampsia severa. La gonadotropina coriónica beta en la preeclampsia severa tuvo un rango de 60000 - 140000 mUI/mL y en la leve de 53000 - 71000 mUI/mL, diferencia altamente significativa. **CONCLUSIÓN:** El valor de la gonadotropina coriónica beta en el segundo trimestre de la gestación, podría ser considerado un factor de riesgo para predecir la posible ocurrencia de la preeclampsia. Habría que realizar estudios más amplios para negar o confirmar esta hipótesis.

**Palabras clave:** Gestación, gonadotropina coriónica, factor de riesgo, preeclampsia.

Ginecol Obstet (Perú) 1999; 45(2): 112-5.

## Summary

**OBJECTIVE:** To determine the relationship between the levels of the serum beta sub-unit of human chorionic gonadotropin in the mid trimester of pregnancy and the risk for the development of preeclampsia (P.E.). **DESIGN:** Prospective and descriptive study. **MATERIAL:** In 85

pregnant women were determined the serum beta human chorionic gonadotropin, and they were followed up until the end of pregnancy. **RESULTS:** Mean maternal age 29,4 years, pre-pregnancy weight 55,7 kg. Mean gestational age at delivery 38 weeks, 53 were vaginal deliveries and 32 cesarean deliveries. Preeclampsia developed in 14 of 85 pregnant (16%), 10 had mild P.E. and 4 severe P.E. The range of beta hCG in severe P.E. was 60000 - 140000 mUI/mL and in mild P.E. 53000 - 71000 mUI/mL, quite significant difference. **CONCLUSIONS:** The markedly elevated second trimester maternal serum beta human chorionic gonadotropin could be considered a risk factor to predict the possible occurrence of preeclampsia. Further studies have to be done to confirm our findings.

**Key words:** Pregnancy, beta human chorionic gonadotropin, risk factor, preeclampsia.

Ginecol Obstet (Peru) 1999; 45(2): 112-5.

## Introducción

La preeclampsia es causa principal de morbilidad y mortalidad materna, así como de morbilidad perinatal y mortalidad fetal.<sup>1,2</sup>

La preeclampsia es un síndrome específico de la gestación; más que una genuina enfermedad hipertensiva es principalmente una enfermedad sistémica endotelial<sup>3,6</sup>, con daño amplio de las células endoteliales maternas. Ello provoca activación plaquetaria<sup>7-10</sup>, causa desórdenes isquémicos difusos y cuyas manifestaciones clínicas comprometen al riñon (proteinuria, edema e hiperuricemia), al hígado (aumento de enzimas hepáticas y en algunos casos severos ocasionando el síndrome de Hellp<sup>11</sup>), al cerebro (convulsiones eclámpticas) y al sistema vascular (disfunción endotelial<sup>12</sup>). Las sustancias agresivas para el endotelio son de origen placentario<sup>4,13,14</sup> y la causa de su liberación es por isquemia placentaria relacionada a un defecto en la di-

ferenciación trofoblástica, por una placentación deficiente.<sup>15-17</sup>

Normalmente el trofoblasto invade el endometrio materno<sup>18</sup> y remodela las arterias espirales endometriales, convirtiéndolas en vasos de poca resistencia que son incapaces de contraerse.<sup>19</sup> Esta invasión permite un acceso directo del feto a la sangre placentaria, que esta sea independiente del control vascular materno local y que la placenta sea capaz de liberar hormonas<sup>20</sup> y otras sustancias directamente en la circulación materna, ya que estas hormonas placentarias actúan sobre la fisiología materna en beneficio fetal.<sup>19</sup>

Como la preeclampsia es un desorden trofoblástico y la gonadotropina coriónica es secretada por el trofoblasto, se ha realizado el presente estudio con el objeto de determinar si existe correlación entre los niveles de la gonadotropina coriónica beta en el suero materno, medidos en su segundo trimestre de gestación, y el riesgo de presentación de la preeclampsia; y ver si los niveles altos de la gonadotropina coriónica beta pueden ser considerados un factor de riesgo para predecir la ocurrencia de la preeclampsia.

## Material y métodos

Entre noviembre de 1995 y abril de 1996 se obtuvo especímenes de sangre por punción venosa, en forma voluntaria, de 100 gestantes, en su segundo trimestre (de 14 a 27 semanas) en el Hospital Nacional Docente Madre-Niño "San Bartolomé". Las gestantes fueron seguidas hasta el término de la gestación, 85 fueron controladas, con un mínimo de 4 controles prenatales y acudieron al parto. Se excluyó 15 gestantes que no concurren a sus controles prenatales y al parto y que tuvieron controles de presión arterial de 140/90 antes de las 20 semanas.

Para el recojo, procesamiento de datos y seguimiento se usó una ficha con N° de HC, nombre, edad, antecedentes obstétricos, personales (DTB, HTA, antecedentes de embarazo con PE). Datos sobre embarazo actual, peso pregestacional, peso materno actual, FUR, FPP, paridad, edad gestacional a la toma de la muestra, presión arterial, edema, albuminuria, presión arterial al parto, culminación del embarazo eutócico, distócico.

El control prenatal de las gestantes sin complicaciones fue realizado mensualmente hasta las 30 semanas, de las 31 hasta las 35 semanas quincenalmente y semanalmente a partir de las 36 semanas hasta el parto. En todos los controles prenatales se tomó el peso, presión arterial, medición de albúmina cualitativa en orina, medición de altura uterina, auscultación de latidos fetales, presencia o no de edemas, situación y posición

fetales. Se interrogó a las pacientes sobre la presencia, ausencia o disminución de movimientos fetales, contracciones uterinas, sangrado vaginal o pérdida de líquido amniótico.

Las gestantes preeclámpticas fueron todas hospitalizadas, el momento de culminación y la vía dependió del bienestar fetal y las complicaciones de la preeclampsia.

En los datos del recién nacido se consignó el peso al nacer y el Apgar al minuto y a los 5 minutos.

En todas las gestantes se determinó la gonadotropina coriónica beta, empleando el reactivo Bioclin, utilizando la técnica de enzimo-inmuno-análisis (Elisa). La significancia de las diferencias en la distribución de variables entre los grupos fue calculada aplicando la prueba de Student (prueba t) y la prueba Z. También se usó la prueba exacta de Fisher.

## Resultados

La edad materna promedio fue  $29,4 \pm 6,9$  años, con un rango de 18 a 44 años. El peso pregestacional promedio fue  $55,7 \pm 9,3$  kilos, con un rango de 40 a 90 kilos y la edad gestacional media a la toma de la muestra fue  $20,6 \pm 4,4$  semanas, con un rango de 13 a 27 semanas. 38 gestantes fueron nulíparas y 47 fueron múltiparas.

Las concentraciones plasmáticas maternas de la gonadotropina coriónica beta tuvieron una media de 32988 mUI/mL y un rango de 5000 a 140000 mUI/mL.

La edad gestacional promedio al parto fue  $38,0 \pm 2,4$  semanas, con un rango de 27 a 42 semanas.

El parto vaginal se presentó en 53 gestantes y el parto por cesárea se realizó en 32 gestantes.

La preeclampsia (grupo A) se presentó en 14 de 85 gestantes (16%): 4 gestantes desarrollaron preeclampsia severa y 10 desarrollaron preeclampsia leve.

El 21% de nulíparas hizo preeclampsia (8/38) y el 12,8% de múltiparas desarrolló preeclampsia (6/47).

El valor promedio de la gonadotropina coriónica beta para el grupo A fue de  $73571 \pm 14070$  mUI/mL, con un rango de 53000 a 140000 y para el grupo B fue  $19647,9 \pm 2990$  mUI/mL, con un rango de 5000 - 58000, con una diferencia estadísticamente significativa,  $p < 0,05$  (prueba t). La prueba exacta de Fisher fue usada en datos categóricos (paridad y parto), los cuales resultaron estadísticamente no significativos ( $p = 0,38$ ;  $p = 0,37$ ), siendo comparables entre sí.

La prueba t fue usada para evaluar la edad materna y el peso pregestacional de ambos grupos, resultando

**Tabla 1.** Características del grupo con preeclampsia (PE) y del grupo sin PE. Hospital San Bartolomé.

	Grupo A (n=14)	Grupo B (n=71)
Edad materna (media ± DS) (años)	28,1 ± 6,8	27,2 ± 1,4
Rango	19 - 44 años	18 - 44 años
Peso pregestacional (media ± DS)(Kg)	61,8 ± 6,9	60,8 ± 1,8
Rango	51 - 82 Kilos	44 - 90 Kilos
Paridad: Nulíparas	08	30
Múltiparas	06	41
Parto: Vaginal	07	46
Cesárea	07	25
*hGC (media ± DS)(mUI/mL)	73571 ± 14070	19647,9 ± 2990
Rango	53000 - 140000	5000 - 58000

Grupo A: Gestante con preeclampsia

Grupo B: Gestante sin preeclampsia

\*p < 0,05 aplicando la prueba t

estadísticamente no significativo (p = 0,22), por lo que estas variables son comparables entre sí.

El valor promedio de la gonadotropina coriónica beta en la preeclampsia severa fue 105000 ± 29736 mUI/mL, mientras que en la preeclampsia leve fue de 61000 ± mUI/mL. La diferencia entre ambos valores es altamente significativa p < 0,01 (prueba t).

El rango en la preeclampsia severa fue 60000 a 140000 mUI/mL y de 53000 a 71000 mUI/mL en la preeclampsia leve.

**Tabla 2.** Valores en la PE leve y en la PE severa.

	PE leve	PE severa
*hGC (media ± DS)(mUI/mL)	61000 ± 3834,5	105000 ± 29736
Rango (mUI/mL)	53000 - 71000	60000 - 140000
Presión arterial	125/85	150/100
Rango	120/80 - 140/90	140/100 - 180/110
Número de casos	10	04
Peso pregestacional (kg)	56 ± 5,8	64,9 ± 9,4
Rango	51 - 60 kg	57 - 82 kg
Peso recién nacido (kg)	3185 ± 908,8	2206 ± 1103,4
Rango (g)	1995 - 5400	655 - 3500
Mortalidad materna	Ninguna	Ninguna

\*p < 0,01 (Altamente significativo) por la prueba t.

## Discusión

El factor central en la patogénesis de la preeclampsia es la isquemia placentaria, secundaria a una placentación defectuosa, cuyo origen es multifactorial: por intolerancia inmunológica, por predisposición genética y por patología vascular materna. La mala función placentaria lleva a una disfunción endotelial generalizada que ocasiona los síntomas de la preeclampsia. El trastorno trofoblástico en la PE es significativo, habría mayor masa trofoblástica que ocasionaría mayor producción de gonadotropina coriónica beta.

En este estudio se ha realizado su determinación en el suero materno, para ver si hay una respuesta diferente, asociada a la preeclampsia.

En nuestra investigación realizada en 85 gestantes del Hospital Nacional Madre-Niño de San Bartolomé se encontró 14 gestantes con preeclampsia leve y 4 gestantes con preeclampsia severa, cuya diferencia de valores de gonadotropina coriónica beta fueron estadísticamente significativos p < 0,01.

Todas las gestantes preeclámpicas de este estudio tuvieron valores séricos de gonadotropina coriónica beta mayores de 50000 mUI/mL, considerado como valor máximo normal.

Hubo un caso de un recién nacido macrosómico en una gestante con PE leve, constitucionalmente con talla alta (1,75 m), que en el momento de su nacimiento pesó alrededor de 4500 g.

Los pesos pregestacionales fueron mayores en gestantes con PE severa en relación a los de PE leve, sin haber una diferencia estadísticamente significativa. Los pesos de los recién nacidos fueron mayores en las gestantes con PE leve que en las de PE severa, sin haber una diferencia estadísticamente significativa.

Comparando nuestros resultados con otros estudios similares realizados sobre la gonadotropina coriónica beta en el segundo trimestre de gestación, podemos citar el estudio retrospectivo realizado por Hs Miller y col, cuyos resultados fueron valores altos de la gonadotropina coriónica beta en 51 gestantes de 15 a 20 semanas, que desarrollaron preeclampsia leve y severa y valores normales en 84 gestantes de control. Las gestantes con preeclampsia severa tuvieron valores altos de gonadotropina coriónica beta de 1,89 ± 0,99 en múltiples de la media (MOM), en las preeclampsias leves 1,41 ± 0,84 y en los controles 1,08 ± 0,66; 56% de gestantes desarrollaron preeclampsia leve y 80% desarrollaron preeclampsia severa. El estudio concluye indicando que los valores elevados de la gonadotropina coriónica beta en el segundo trimestre son predictivos de la preeclampsia, particularmente de la preeclampsia severa.

Los valores obtenidos en el estudio aludido son similares a los obtenidos en nuestro estudio, sobre todo en relación con la preeclampsia severa.<sup>21</sup>

En otro estudio de Hsu CD y col, se estudió 20 gestantes con preeclampsia leve, 12 con preeclampsia severa y 32 gestantes de control, todas en su segundo trimestre. La gonadotropina coriónica beta tuvo niveles séricos significativamente altos en la preeclampsia severa ( $p < 0,05$ ), pero no en aquellos casos de preeclampsia leve, comparados con los casos de control. Igualmente estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro estudio.<sup>22</sup>

Otro estudio realizado en Portland observó la asociación entre los valores altos de la gonadotropina coriónica beta en el suero materno, en el segundo trimestre, medidos rutinariamente, y la evolución adversa de la gestación. Los autores en sus conclusiones indican que los valores elevados de la gonadotropina coriónica beta en el suero materno en su segundo trimestre, puede ser considerado un factor de riesgo independiente para la presentación de la preeclampsia.<sup>23</sup> Haciendo un análisis comparativo con nuestro trabajo vemos que en este estudio se relaciona la preeclampsia severa con valores elevados de la gonadotropina coriónica beta.

En Francia se realizó un estudio para ver la correlación entre los valores de la gonadotropina coriónica beta en el suero materno, medidos a las 15 a 18 semanas de amenorrea y la presentación de la preeclampsia y el nacimiento de recién nacidos pequeños (por edad gestacional). Los valores de la gonadotropina coriónica beta en el suero materno, fueron mas altos en las gestantes con preeclampsia, esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Concluyen los autores que los valores altos de la gonadotropina coriónica beta en el suero materno, a las 15 semanas, están relacionados a un riesgo de hacer preeclampsia.<sup>24</sup>

En conclusión, el valor alto del seromarcador gonadotropina coriónica beta en el segundo trimestre de gestación podría ser considerado un factor de riesgo para predecir la posible ocurrencia de la preeclampsia.

Recomendamos más estudios nacionales sobre el dosaje de gonadotropina coriónica beta sérica durante el segundo trimestre del embarazo.

## Referencias bibliográficas

1. Scott A, Owen P. Recent advances in the etiology and management of preeclampsia. *Br J Hosp Med* 1996; 55(8): 476-8.
2. Redman C. Update on the "Sick placenta syndrome", preeclampsia: still a difficult disease. *Prof Care Mother Child* 1994; 4(1): 7-9.
3. Brown MA. The physiology of preeclampsia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22(11): 781-91.
4. Smarason AK, Sargent JL, Redman CW. Endothelial cell proliferation is suppressed by plasma but not serum from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(2): 787-93.
5. Friedman SA, Schiff E, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (1 PT 1): 202-3.
6. Stella A, Simioni P, Trovo S, Girolami A. Clotting inhibitors and fibronectin as potential markers in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47(3): 215-21.
7. Saleh AA, Bottoms SF, Gerbasi FR, Mammen EF. Hemostasis and diagnosis of preeclampsia. *THRONB-RES* 1994; 75(2): 163-71.
8. Savelieva GM, Efimov VS, Kashezheva AZ. Blood coagulation changes in pregnant women at risk of developing preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48(1): 3-8.
9. Endresen MJ, Tosti E, Henriksen T. Effects of free fatty acids increased in preeclampsia on the ability of endothelial cells to produce prostacyclin and inhibit platelet aggregation. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54(7): 549-57.
10. Ablawat S, Pati HP, Fatima I. Plasma platelet aggregating factor y platelet aggregation studies in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(5): 428-31.
11. Schneider H. Liver pathology within the scope of Hellp syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 225 suppl 2: 5245-54.
12. Zamorski MA, Green LA. Preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 1996; 53(5):1595-610.
13. Vince GS, Starkey PM, Kwiatkowski D. Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble necrosis factor receptors in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102(1): 20-5.
14. Cervar M, Kainer F, Jones CJ. Altered release of endothelium-1,2 and thromboxane B2 from trophoblastic cells in preeclampsia. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(1): 30-7.
15. Genvacev O, Joslin R, Polliotti BM. Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion and models the placental defects that occur in preeclampsia. *J Clin Invest* 1996; 97(2): 540-50.
16. Pignengorg R, Luyten C, Van Assche FA. Attachment and differentiation in vitro of trophoblast from normal and preeclamptic human placentas. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1): 30-6.
17. De Groot CJ, O'Brien IJ, Taylor RM. Biochemical evidence of impaired trophoblastic invasion of decidual estroma in women destined to have preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1): 24-9.
18. Van-Beck E, Peeters LL. Pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 54(4): 233-9.
19. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* 1993; 68(4): 495-532.
20. Wenstrom KD et al. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1038-41.
21. Miller HS, Melendez TD, O'Hara M, Aqua KA. Preeclampsia is predicted by elevated second trimester human chorionic gonadotropin values. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (2 PT 1): abstract 37.
22. Hsu et al. Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 (4): 1135-8.
23. Gravett CP, Buckmaster JG, Walson PT, Gravett MG. Elevated second trimester maternal serum beta- HCG concentrations and subsequent adverse pregnancy outcome. *Am J Med Genet* 1992; 44(4):485-6.
24. Muller F et al. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1): 37-40.