

# DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE $\beta$ -hCG COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA

LA Castagnini, C Manrique, JF Mere, MA García-Hjarles.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar si la elevación de las gonadotropinas coriónicas beta ( $\beta$ -hCG) en el segundo trimestre del embarazo es un marcador sérico útil para predecir la preeclampsia. **DISEÑO:** Estudio analítico observacional, tipo casos y control, que empleó casos incidentes. **MATERIAL Y MÉTODOS:** A las gestantes que tenían entre 14 y 21 semanas de gestación, se les tomó una muestra de suero para la medición de la  $\beta$ -hCG. Se les siguió hasta el final del embarazo. La variable resultado fue la preeclampsia, que dividió a las pacientes en el grupo de los casos (30) y controles (90). **RESULTADOS:** La media de los valores séricos de la  $\beta$ -hCG fue  $92\ 086,67 \pm 76\ 584,65$  mUI/mL en los casos y  $69\ 796,67 \pm 55\ 929,25$  mUI/mL en el grupo de controles ( $p = 0,15$ ). El riesgo de tener la  $\beta$ -hCG por encima de  $153\ 000$  mUI/mL y de  $204\ 000$  mUI/mL en las pacientes con preeclampsia fue  $3,72 [1,26 - 11,05]$  y  $6,77 [1,17 - 39,07]$ , respectivamente. Las pacientes con preeclampsia severa tuvieron un riesgo  $8,2 [1,9 - 36,8]$  veces mayor de tener niveles de la hormona mayores de  $153\ 000$  mUI/mL que las que no tuvieron enfermedad. **CONCLUSIÓN:** La  $\beta$ -hCG podría ser utilizada como un marcador sérico para predecir preeclampsia.

**Palabras clave:** Preeclampsia, gonadotropinas coriónicas beta, hipertensión del embarazo.

Rev Per Ginecol Obstet 2004;50: 19-23

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determine whether the increasing human chorionic gonadotropins ( $\beta$ -hCG) during the second trimester of pregnancy is a useful serum marker to predict preeclampsia. **DESIGN:** Analytical, observational cases and control study using incident cases. **MATERIAL AND METHODS:** Serum samples to determine  $\beta$ -hCG were taken to pregnant women between 14 and 21 weeks of pregnancy. Patients were followed until the end of the pregnancy.

Study outcome was preeclampsia, obstetrical complication that divided patients in two groups: cases (30) and controls (90). **RESULTS:** Mean  $\beta$ -hCG serum values was  $92\ 086,67 \pm 76\ 584,65$  mIU/mL in the cases group and  $69\ 796,67 \pm 55\ 929,25$  mIU/ml in the control group ( $p = 0,15$ ). The risk to have the  $\beta$ -hCG above  $153\ 000$  mIU/mL and  $204\ 000$  mIU/mL, respectively, in patients with preeclampsia was  $3,72 [1,26-11,05]$  and  $6,77 [1,17-39,07]$ . Patients with severe preeclampsia had  $8,2 [1,9-36,8]$  times higher risk to have hormone levels above  $153\ 000$  mIU/mL than those without the disease. **CONCLUSIONS:**  $\beta$ -hCG hormone levels could be used as a serum marker to predict preeclampsia.

**Key words:** Preeclampsia,  $\beta$  subunit human chorionic gonadotropin, hypertension in pregnancy.

Rev Per Ginecol Obstet 2004;50: 19-23

1. Laboratorio de Fertilidad y Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Nacional Arzobispo Loayza
  2. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia
- Correspondencia: Lic. Biol. Marco A. García  
Jr. Alfonso Ugarte 261-B, Lima 17 (Magdalena del Mar).  
E-mail: magh@upch.edu.pe





## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una enfermedad de la gestación asociada a altas tasas de morbilidad y mortalidad perinatal en nuestro medio<sup>1</sup>, con incidencia entre 5 y 15% de embarazos, en hospitales de Lima<sup>2,3</sup>. Es la tercera causa de muerte materna en el Perú, después de las infecciones y hemorragias<sup>4</sup>. La preeclampsia rara vez aparece antes del tercer trimestre; hay evidencias de que el proceso fisiopatológico se inicia temprano en la gestación<sup>5,7</sup>.

Varios estudios sustentan que la subunidad- $\beta$  de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG) se mantiene elevada durante el segundo y tercer trimestres del embarazo<sup>8</sup> en mujeres que desarrollarán preeclampsia durante la gestación<sup>9-14</sup>, lo cual muestra la utilidad de esta hormona como marcador de preeclampsia antes de la aparición de los signos y síntomas característicos de la enfermedad (hipertensión, proteinuria y/o edemas). Por ello, se necesitan estudios para confirmar la asociación entre los niveles de  $\beta$ -hCG y el desarrollo de la enfermedad<sup>15</sup>.

La  $\beta$ -hCG es secretada por el sincitiotrofoblasto veloso, que proviene del citotrofoblasto de la placenta<sup>16</sup>. Esta hormona evita que el cuerpo lúteo involucre y mantenga la gestación, alcanza su pico máximo alrededor de las 11 semanas de gestación, decreciendo después, hasta alcanzar una meseta entre las semanas 16 a la 208. Los niveles séricos tienden a seguir aumentando en las gestaciones con preeclampsia<sup>17</sup>. Ello se debe a la deficiente implantación placentaria en embarazos con preeclampsia<sup>6</sup>; esta deficiencia genera una hipofunción placentaria, con necrosis focal del sincitiotrofoblasto, estimulándose la proliferación del citotrofoblasto, que se transforma rápidamente (aproximadamente en 72 horas) en nuevo sincitiotrofoblasto. El aumento de  $\beta$ -hCG en la preeclampsia se debería a la secreción aumentada de esta hormona por el sincitiotrofoblasto recién formado y por el citotrofoblasto que se halla en gran actividad mitótica<sup>18</sup>.

Con el presente estudio se trata de identificar si la  $\beta$ -hCG es un marcador adecuado para predecir preeclampsia y así obtener un método sencillo y accesible para identificar las gestaciones que presentan un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico observacional tipo casos y control, que emplea casos incidentes. La población para el estudio comprendió todas las gestantes que asistieron a su control prenatal al Hospital Arzobispo Loayza, entre febrero de 2000 y julio de 2001, que tenían entre catorce y veintiún semanas de gestación.

El tamaño muestral se calculó usando el programa EpiInfo 6,0; el nivel de confianza fue 95% (a) y el poder (1 - b), 80%; la relación caso:control fue 1:3, con una frecuencia esperada de elevación de la  $\beta$ -hCG en el grupo control de 8% y un porcentaje de elevación de la hormona en el grupo de los casos de 33%, de acuerdo con la literatura revisada<sup>12</sup>. El tamaño muestral calculado fue de 112 gestantes, siendo 28 casos y 84 controles.

Los criterios de inclusión en el grupo de casos fue toda gestante que presentó preeclampsia durante la gestación; y en el grupo de controles, gestantes sin diagnóstico de preeclampsia.

Los criterios de exclusión en el grupo de casos fueron embarazo múltiple, patología médica asociada –tal como diabetes mellitus, enfermedad tiroidea o hipertensión arterial esencial diagnosticada antes de la gestación–, recién nacido con anomalías cromosómicas –principalmente síndrome de Down o malformaciones congénitas– y no terminar la gestación en el Hospital Arzobispo Loayza. En el caso de controles, embarazo múltiple, final de la gestación con óbito fetal o aborto, no terminar la gestación en el Hospital Arzobispo Loayza, patología médica asociada –tal como diabetes mellitus, enfermedad tiroidea o hipertensión arterial esencial diagnosticada antes de la gestación.

Se tomó muestras de sangre a todas las gestantes que acudían a la consulta externa de obstetricia del Hospital Arzobispo Loayza, que se hallaban entre la decimocuarta y vigésimo primera semana de su gestación, para medición cuantitativa de la subunidad- $\beta$  de la hCG, mediante el método de ELISA (sensibilidad 20 mUI/mL).

Las variables continuas y discretas fueron comparadas usando la *t* de student con el programa estadístico SPSS 7,5 para Windows; las variables categóricas fueron analizadas y comparadas usando la prueba de chi cuadrado, con un nivel significativo de  $p < 0,05$ .



**Tabla 1.** Características de los casos y controles

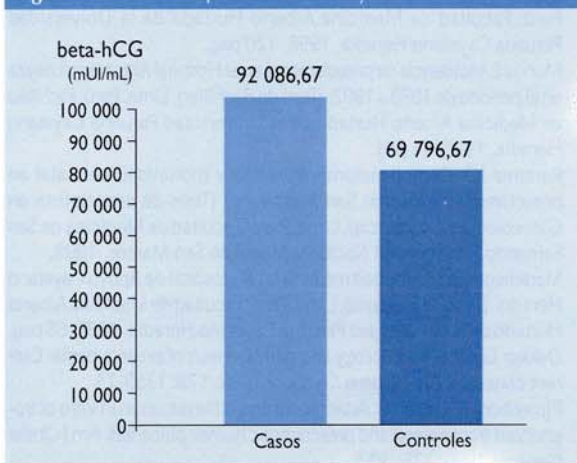
	Controles	Casos	p
• Edad materna	27,1 ± 6,2*	28,2 ± 6,7	0,399
• N° Controles prenatales	7,9 ± 2,3	7,8 ± 2,1	0,854
• Ganancia de peso	10,31 ± 4,19	13,01 ± 5,01	0,005
• Paridad:			
– Nulíparas	17 (56,6%)	50 (55,5%)	n.s.
– Multiparas	13 (43,4%)	40 (44,4%)	0,935
Σ X ± DE			

Se dividió el grupo de gestantes estudiadas usando el nivel sérico de la  $\beta$ -hCG expresado en múltiplos de la mediana (MoM), en base a la literatura revisada<sup>11-13</sup>, como criterio de separación; se hizo la comparación de los subgrupos usando la prueba de chi cuadrado; y se hizo el cálculo del OR con intervalo de confianza (IC) al 95%.

## RESULTADOS

La edad, control prenatal, antecedentes obstétricos, entre casos y controles, no tuvieron diferencias significativas; en ganancia de peso de la madre, la media de casos fue mayor que controles, con diferencia significativa  $p = 0,005$  (Tabla 1).

La medición cuantitativa de la  $\beta$ -hCG media (Figura 1) en el grupo de casos fue  $92\,086,67 \pm 76\,584,65$  mUI/mL y en el grupo de controles,  $69\,796,67 \pm 55\,929,25$  mUI/mL; la diferencia entre las medias de casos y controles no tuvo significancia estadística ( $p = 0,15$ ).

**Figura 1.** Niveles de  $\beta$ -hCG en casos y controles**Tabla 2.** Niveles séricos de  $\beta$ -hCG: punto de corte 3 MoM y punto de corte 4 MoM

	Controles		Casos		Totales	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Totales	90		30		120	
• Punto de corte 3 MoM						
– $\beta$ -hCG < 3 MoM	82	(91,1)	22	(73,3)	104	(86,7)
– $\beta$ -hCG $\geq$ 3 MoM	8	(8,9)	8	(26,7)	16	(13,3)
OR = 3,73 (95% [1,26 – 11,05])						
• Punto de corte 4 MoM						
– $\beta$ -hCG < 4 MoM	88	(97,8)*	26	(86,7)	114	(95)
– $\beta$ -hCG $\geq$ 4 MoM	2	(2,2)	4	(13,3)	6	(5)
OR = 6,77 (IC 95% [1,17 – 39,07])						

MoM = Múltiplos de la mediana

La mediana de la  $\beta$ -hCG de la población en estudio fue de 51 000 mUI/mL; se calculó el riesgo de tener un valor de  $\beta$ -hCG  $\geq$  a 2 múltiplos de la mediana (MoM) en las gestantes de los grupos de casos y controles. Se halló que 11 (36,7%) gestantes dieron valores de  $\beta$ -hCG mayores de 2 MoM en el grupo de casos y 28 (31,1%) gestantes en los controles, con un  $p = 0,57$  y un OR de 1,28, con intervalo de confianza del 95% [0,54 – 3,05]. Igualmente, se midió el OR y la significancia estadística para una  $\beta$ -hCG  $\geq$  3 MoM (Tabla 2) y para una  $\beta$ -hCG  $\geq$  4 MoM (Tabla 3). Se hizo el análisis usando el punto de corte de 3 MoM, pero sólo con las pacientes que presentaron preeclampsia (PE) severa; se halló que 4 (44,4%) de las pacientes con PE severa presentaron niveles mayores o iguales a 3 MoM. En el grupo de los controles, 8 (8,9%) presentaron esta elevación,  $p = 0,002$ . El OR calculado fue 8,2 (95% IC [1,83 – 36,8]) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Niveles séricos de  $\beta$ -hCG en PE severa: punto de corte 3 MoM

	Controles		PE severa		Totales	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
• $\beta$ -hCG < 3 MoM	82	(91)*	5	(55,5)	87	(87,9)
• $\beta$ -hCG $\geq$ 3 MoM	8	(8,9)	4	(44,4)	12	(12,2)
Totales	90		9		99	

MoM = Múltiplos de la mediana

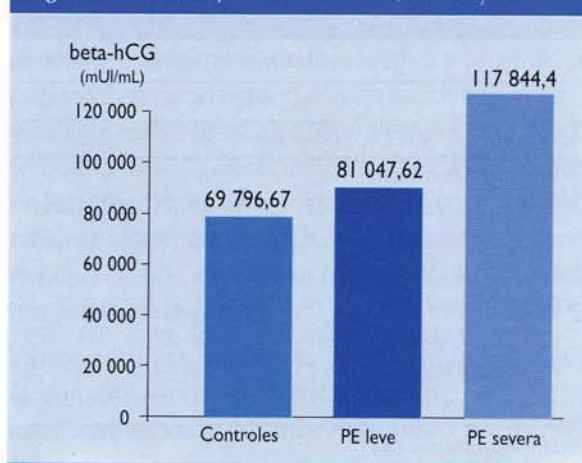
PE = Preeclampsia

OR = 8,2 (IC 95% [1,82 – 36,8])





Figura 2. Niveles de  $\beta$ -hCG en controles, PE leve y PE severa



Asimismo, se comparó las medias, dividiendo al grupo de casos en dos subgrupos: preeclampsia leve (PEL) y preeclampsia severa (PES); en el subgrupo PEL fue 21 (70%) gestantes y en el subgrupo PES 9 (30%) gestantes. La media de la  $\beta$ -hCG para el subgrupo PEL fue  $81\,047,62 \pm 74\,917,77$  mUI/mL y en los controles  $69\,796,67 \pm 55\,929,25$  mUI/mL, sin diferencia significativa, con una  $p = 0,44$ . La media en el subgrupo PES fue  $117\,844,40 \pm 78\,507,44$  mUI/mL, también sin diferencia significativa contra el control, con una  $p = 0,1$  (Figura 2).

## DISCUSIÓN

Los resultados de la mayoría de las variables analizadas en este estudio son similares a estudios previos realizados en nuestro medio<sup>23</sup>. Tres o más controles prenatales (CPN) fue considerado como adecuado<sup>22</sup>.

El primer informe de  $\beta$ -hCG asociada a embarazos de riesgo obstétrico alto lo publicaron Taylor y col. (1939), cuando asociaron aumento de la hormona en embarazos con preeclampsia severa<sup>24</sup>. Loraine y col. (1950) confirmaron estos hallazgos; además, hallaron niveles séricos de la hormona en casos de preeclampsia leve en rangos normales<sup>25</sup>.

Posteriormente, a fines de los ochenta y durante toda la década de los noventa, aparecieron varios estudios que asociaron elevación de la  $\beta$ -hCG con complicaciones al final de la gestación, principal-

mente preeclampsia leve y severa<sup>8-14</sup>. Hay un riesgo incrementado de tener una elevación por encima de 153 000 mUI/mL entre las semanas 14 y 21 de gestación, en las gestaciones que desarrollarán preeclampsia posteriormente en el embarazo, con OR 3,27, IC 95% [1,25 - 11,05] y por encima de 204 000 mUI/mL, con OR 6,77, IC 95% [1,17 - 39,06]. Estos resultados son similares a los hallados por Wenstrom y col<sup>11</sup>, Bahado y col<sup>13</sup> y por Gravett y col<sup>27</sup>, así como los hallados por Mejía y Franco (1999) en el Hospital Nacional Madre-Niño San Bartolomé, en Lima<sup>15</sup>.

Estudios retrospectivos de Muller y col<sup>12</sup> (1996) en 5 776 gestantes concluyeron que los niveles séricos de  $\beta$ -hCG están significativamente más elevados ( $p < 0,0001$ ) a partir de la semana 15 de gestación en las gestantes que desarrollarán preeclampsia en etapas posteriores de la misma gestación.

El presente estudio propone que la  $\beta$ -hCG podría ser de utilidad para identificar las gestaciones que desarrollarán preeclampsia; sin embargo, se requiere de mayor número de estudios, en especial uno analítico observacional tipo cohortes, para determinar el grado de asociación de la mencionada hormona con esta enfermedad.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Frine Samalvides Cuba, porque estuvo presente siempre para brindar la orientación necesaria y adecuada durante la elaboración del presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez RA. Morbimortalidad perinatal en recién nacidos de madres preeclámplicas en el Centro Médico Naval. (Tesis de Bachiller). Lima, Perú: Facultad de Medicina Alberto Hurtado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1996. 120 pag.
2. Muñoz E. Incidencia de preeclampsia en el Hospital Arzobispo Loayza en el periodo de 1988 a 1992. (Tesis de Bachiller). Lima, Perú: Facultad de Medicina Alberto Hurtado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1993. 74 pag.
3. Ramírez JO. Complicaciones maternas y mortalidad perinatal en preeclampsia: Hospital San Bartolomé. (Tesis de especialista en Ginecología y Obstetricia). Lima, Perú: Facultad de Medicina de San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1999.
4. Maradiegue E. Mortalidad materna en el Hospital de Apoyo Cayetano Heredia. (Tesis de Maestría). Lima, Perú: Facultad de Medicina Alberto Hurtado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1986. 68 pag.
5. Dekker G, Sibai M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359-75.
6. Pijnenborg R, Luyten C. Attachment and differentiation in vitro of trophoblast from normal and preeclamptic human placentas. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 30-5.



7. Gembacev O, Joslin R, Damksy C, Polliotti B. Hypoxia alerts early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion in vitro and models the placenta defects that occur in preeclampsia. *J Clin Invest* 1996; 97(2): 540-50.
8. Williams MA. A longitudinal study of maternal serum human chorionic gonadotropin levels during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40(3): 158-61.
9. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim R, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 834-8.
10. Yaron Y, Cherry M, Kramer R, O'Brien E, Hallak M. Second trimester maternal serum marker screening: maternal serum alfa-feto protein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 968-74.
11. Wenstrom C, Owen J, Boots R. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1038-41.
12. Muller F, Savey L, Le Fiblec B, Bussieres L, Ndayizamba G, Colau JC, Giraudet P. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 37-40.
13. Bahado-Singh R, Oz U, Isozaki T, Seli E, Kovanci E, Hsu C, Cole L. Midtrimester urine human chorionic gonadotropin beta-subunit core fragment levels and the subsequent development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 738-41.
14. Onderoglu LS, Kabukcu A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 56: 245-9.
15. Mejía P, Franco A. Hormona coriónica gonadotrópica ¿Un marcador sérico de la preeclampsia? *Ginecol Obstet (Perú)* 1999; 45(2): 112-5.
16. Kliman HJ. Placental hormones. En: *Reproductive Medicine Clinics of North America* 1998; 5: 591-610.
17. Said ME, Campbell DM, Azzam ME, MacGillivray I. Beta human chorionic gonadotropin levels before and after the development of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 772-5.
18. Hsu CD, Chan D, Iriye B, Johnson T, Hong SF, Repke JT. Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1135-8.
19. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: *Williams Obstetricia*. Barcelona, España: Salvat Editores, 1997: 511-41.
20. Callahan T, Caughey A. En: *Obstetrics and Gynecology*, Second edition, 2001.
21. Trelles J. Mortalidad perinatal: evaluación de tres periodos en los últimos 22 años en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (Tesis Doctoral). Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1997. 70 pag.
22. Salviz M. Factores de riesgo para preeclampsia y eclampsia (Tesis de Bachiller). Lima, Perú: Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1994. 96 pag.
23. Taylor HC, Scandron E. Hormone factors in toxemias of pregnancy with special reference to quantitative abnormalities of prolactin and estrogens in blood and urine. *Am J Obstet Gynecol* 1939; 37: 963-85.
24. Loraine JA, Matthew GD. Chorionic gonadotropin in toxemia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1950; 57: 542-51.
25. Gravett P, Buckmaster J. Elevated second trimester maternal serum  $\beta$ -hCG concentrations and subsequent adverse pregnancy outcome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 485-6.