

PROGRESOS de  
OBSTETRICIA Y  
GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog

ORIGINAL

## Concentraciones de gonadotropina coriónica humana en pacientes preeclámpcticas y embarazadas normotensas sanas

Eduardo Reyna-Villasmil\*, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar y Juan Perozo-Romero

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad Dr. Nerio Beloso, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 16 de diciembre de 2009; aceptado el 4 de marzo de 2010

Accesible en línea el 2 de julio de 2010

### PALABRAS CLAVE

Gonadotropina coriónica humana;  
Preeclampsia;  
Embarazo

### Resumen

**Objetivo:** Comparar las concentraciones de gonadotropina coriónica humana en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

**Sujetos y métodos:** Se seleccionó a un total de 100 pacientes. Se incluyó a 50 pacientes preeclámpcticas como casos (grupo A) y un grupo control seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares al grupo de estudio que consistió en 50 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo B para determinar las concentraciones de gonadotropina coriónica humana.

**Resultados:** No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna, edad gestacional e índice de masa corporal al momento de la toma de la muestra ( $p = NS$ ). Se encontraron diferencias estadísticamente significativa en las concentraciones de gonadotropina coriónica humana entre las pacientes en el grupo de estudio (grupo A:  $47.661 \pm 18.124$  mU/ml) y las pacientes del grupo control (grupo B:  $27.459 \pm 13.329$  mU/ml;  $p < 0,05$ ). Se observó una correlación moderada, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r = 0,493$ ;  $p < 0,05$ ) y con los valores de presión arterial diastólica ( $r = 0,504$ ;  $p < 0,05$ ).  
**Conclusiones:** Las pacientes preeclámpcticas presentaron concentraciones significativamente más altas de gonadotropina coriónica humana al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

**KEYWORDS**

Chorionic  
gonadotrophin;  
Preeclampsia;  
Pregnancy

## Chorionic gonadotrophin concentrations in preeclamptic and healthy normotensive pregnant women

**Abstract**

**Objective:** To compare chorionic gonadotrophin concentrations in preeclamptic and healthy normotensive pregnant women.

**Subjects and methods:** One hundred patients were selected. Fifty preeclamptic patients were selected as cases (group A) and 50 healthy pregnant women with a similar age and body mass index to patients in group A were selected as controls (group B). Blood samples for chorionic gonadotrophin determination were collected in all patients before labor and immediately after diagnosis in the study group.

**Results:** There were no significant differences in maternal age, gestational age or body mass index at sample collection ( $P=NS$ ). Statistically significant differences in chorionic gonadotrophin concentrations were found between patients in group A ( $47.661 \pm 18.124$  mUI/mL) and patients in group B ( $27.459 \pm 13.329$  mUI/mL;  $P<.05$ ). There was a moderate, positive and significant correlation with values of systolic blood pressure ( $r = 0.493$ ;  $P<.05$ ) and values of diastolic blood pressure ( $r = 0.504$ ;  $P<.05$ ).

**Conclusions:** Chorionic gonadotrophin concentrations were significantly higher in preeclamptic patients than in healthy normotensive pregnant women.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La preeclampsia es un síndrome relativamente común, peligroso para la madre y el feto, impredecible en su aparición y progresión, cuyo único tratamiento es la interrupción del embarazo y la extracción de la placenta<sup>1</sup>. Afecta hasta al 7% de las embarazadas en diferentes regiones del mundo y se considera la principal causa de restricción del crecimiento intrauterino del feto y de morbilidad perinatal<sup>2</sup>.

La gonadotropina coriónica humana es una glucoproteína producida por el sincitiotrofoblasto placentario. Su función biológica más conocida es el mantenimiento del cuerpo lúteo. Otras funciones incluyen la inducción de la producción de relaxina por el cuerpo lúteo. Los receptores de gonadotropina se encuentran en el miometrio y en el tejido vascular uterino. Durante el embarazo normal, las concentraciones aumentan rápidamente hasta que alcanzan su pico entre los 60-80 días de gestación. Posteriormente, las concentraciones disminuyen alcanzando un nivel de meseta a las 16-18 semanas<sup>3,4</sup>. Se ha propuesto que la gonadotropina puede promover la vasodilatación uterina y la relajación del músculo liso miometrial<sup>5</sup>.

Se ha reportado que una elevación de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana durante el segundo trimestre del embarazo está asociada con una amplia variedad de complicaciones del embarazo que incluyen restricción del crecimiento intrauterino del feto y preeclampsia<sup>6</sup>. Algunos investigadores han propuesto que las altas concentraciones de gonadotropina coriónica humana pueden ser un marcador útil en el diagnóstico y manejo clínico de la preeclampsia<sup>7</sup>. La posible causa de esta elevación puede ser por invasión placentaria anormal, inmadurez placentaria o isquemia útero-placentaria persistente<sup>8,9</sup>. La producción de gonadotropina coriónica humana también puede estar asociada a la respuesta trofoblástica a la hipoxia con el desarrollo de un estado hipersecretorio<sup>10</sup>.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de gonadotropina coriónica humana en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

**Sujetos y métodos**

Se seleccionó a un total de 100 pacientes. Se incluyó a 50 pacientes preeclámpticas los casos (grupo A) y un grupo control seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similares al grupo de estudio, que consistió en 50 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Todas las pacientes eran primigestas. El comité de ética del hospital aprobó el estudio.

La preeclampsia se definió como la presión arterial sistólica de 140 mmHg o más, o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación.

Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente (antes de las 20 semanas), enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus, hábito tabáquico, embarazo múltiple y tratamiento con medicamentos que puedan alterar las concentraciones de gonadotropina coriónica humana.

Las muestras de sangre (10 ml) se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo de casos de la vena antecubital y se las dejó coagular a temperatura ambiente. Posteriormente, fueron centrifugadas a 1.000 g por 15 min a los 60 min de tomada la muestra y almacenadas con posterioridad a  $-80^{\circ}$  C. Se utilizó una prueba de inmunoensayo enzimático estándar para la medición cuantitativa del gonadotropina coriónica humana en cada muestra. Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio de las 2 mediciones fue el resultado final. La sensibilidad fue de 25 mU/ml. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 10%.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio  $\pm$  desviación estándar. La prueba de la t de Student para muestras no relacionadas se utilizó para el análisis de los grupos y para comparar las variables continuas. Los

coeficientes de correlación entre la gonadotropina coriónica humana y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. La precisión de la gonadotropina coriónica humana para el diagnóstico de preeclampsia se presenta en función de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la precisión. Se utilizó el análisis receptor-operador para determinar el mejor valor de corte. Se estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Las características generales de los dos grupos de pacientes se muestran en la **tabla 1**. No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna, la edad gestacional y el índice de masa corporal al momento de la toma de la muestra ( $p = NS$ ). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica ( $p < 0,05$ ).

En la **tabla 2** se muestran los valores promedio de gonadotropina coriónica humana. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes en el grupo de estudio ( $47.661 \pm 18.124$  mU/ml) y las pacientes del grupo control ( $27.459 \pm 13.329$  mU/ml;  $p < 0,05$ ).

Al realizar la correlación entre las concentraciones de gonadotropina coriónica humana y los valores de presión arterial (**tabla 3**), se observó una correlación moderada, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r = 0,493$ ;  $p < 0,05$ ) y con los valores de presión arterial diastólica ( $r = 0,504$ ;  $p < 0,05$ ).

En la **fig. 1** se muestra la curva receptor operador para la precisión de la gonadotropina coriónica humana para el diagnóstico de preeclampsia. Un valor de corte de 40.000 mU/ml presentó un valor por debajo de la curva de 0,80 y tiene una sensibilidad del 70,0% (intervalo de confianza [IC] del 95%; 55,8-84,2), especificidad del 63,3% (IC del 95%, 51,1-75,5), valor predictivo positivo del 56,0% (IC del 95%, 42,2-69,7) y valor predictivo negativo del 76,0% (IC del 95%, 64,1-87,8) con una exactitud diagnóstica del 66,6%.

**Figura 1** Curva operador-receptor para gonadotropina coriónica humana en el diagnóstico de preeclampsia.

## Discusión

En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de gonadotropina coriónica humana en comparación con embarazadas normotensas sanas. Los resultados de la presente investigación confirman la asociación entre las concentraciones de gonadotropina coriónica humana y los valores de presión arterial sistólica y diastólica.

La preeclampsia está asociada con alteración de la invasión placentaria y adaptación incompleta de las arterias espirales, que no se pueden dilatar para incrementar el flujo

**Tabla 1** Características generales.

	Grupo A Preeclámpticas (n = 50)	Grupo B Controles (n = 50)	p
Edad materna (años)	22,3 ± 2,6	21,3 ± 3,8	NS
Edad gestacional (semanas)	36,9 ± 1,9	37,3 ± 2,0	NS
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 ± 1,7	27,5 ± 1,7	NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	148,6 ± 11,8	103,9 ± 6,8	<0,05
Presión arterial diastólica (mmHg)	103,2 ± 8,1	73,5 ± 7,7	< 0,05

**Tabla 2** Concentraciones de gonadotropina coriónica humana.

	Grupo A Preeclámpticas (n = 50)	Grupo B Controles (n = 50)	p
Gonadotropina coriónica humana (mU/ml)	47.661 ± 18.124	27.459 ± 13.329	< 0,05

**Tabla 3** Correlaciones entre las concentraciones de gonadotropina coriónica humana y presión arterial.

	Correlación (r)	p
Presión arterial sistólica (mmHg)	0,493	< 0,05
Presión arterial diastólica (mmHg)	0,504	< 0,05

placentario al final del embarazo<sup>11</sup>. El tejido placentario produce citocinas, hormonas y factores de crecimiento esenciales para la regulación de la unidad fetoplacentaria. La producción de estas sustancias se regula por una red de interacciones intrauterinas, a través de mecanismos autocrinos o paracrinos. Las alteraciones en las señales externas o internas puede producir o reflejar una variedad de condiciones<sup>12</sup>.

La placenta parece desempeñar un papel fundamental en la preeclampsia, debido a que esta condición mejora rápidamente después de su remoción. Se ha descrito necrosis focal del sinciotrofoblasto, el incremento de la actividad mitótica y la proliferación células del citotrofoblasto en la placenta de las preeclámpticas<sup>13</sup>. Se ha probado que las células que proliferan del citotrofoblasto pueden transformarse en sinciotrofoblasto en 7 h. El balance entre las tasas de pérdida celular y reemplazo del sinciotrofoblasto puede favorecer a este último proceso y explicaría las elevadas concentraciones de gonadotropina coriónica humana en sangre secundarias a la presencia de una creciente población de células en el citotrofoblasto y también cantidades excesivas de células en el sinciotrofoblasto que se derivan del citotrofoblasto<sup>10</sup>.

Se ha demostrado que la gonadotropina coriónica humana dilata las arterias uterinas y mesentéricas en ratas embarazadas y no embarazadas, y atenúa la resistencia de las arterias inducida por la angiotensina II<sup>14,15</sup>. Más aun, la administración disminuye la resistencia vascular en el útero humano y el tratamiento in vivo incrementa las sustancias vasodilatadoras y disminuye las vasoconstrictoras<sup>16</sup>. Los efectos vasodilatadores de la gonadotropina coriónica humana se han descrito ampliamente y no se puede excluir que el incremento en las concentraciones, como se demostró en esta y otras investigaciones, se contraponen al estado de vasoconstricción generalizada que caracteriza a la preeclampsia.

Crocker et al<sup>17</sup> utilizaron la gonadotropina coriónica humana con un marcador de diferenciación del citotrofoblasto y encontraron concentraciones elevadas de gonadotropina coriónica humana en mujeres con preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino del feto. Los hallazgos de la presente investigación son apoyados por la investigación de El-Baradie et al<sup>18</sup>, quienes reportaron altas concentraciones en preeclámpticas comparado con embarazadas normales. Los resultados de estos estudios son consistentes con investigaciones previas que han reportado la importancia de las altas concentraciones de gonadotropina coriónica humana como un marcador en el diagnóstico y el manejo de la preeclampsia<sup>7,19</sup>. Heikkilä et al<sup>20</sup> demostraron que las concentraciones elevadas eran un marcador de aparición temprana y severidad de la enfermedad con morbilidad materna y perinatal significativa.

Se han descrito valores de sensibilidad entre el 15 y el 79% y valores de especificidad entre el 15 y el 90% para las

concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana en diferentes investigaciones<sup>21-23</sup>. Merviel et al<sup>24</sup> determinaron un punto de corte de 41.082 mU/ml, usando el promedio para una población completa más la desviación estándar. En esta investigación, se determinó un punto de corte de 40.000 mU/ml, lo cual produjo una sensibilidad del 70% y una especificidad del 63,3%, con una exactitud diagnóstica de 66,6%.

Esta bien establecido que la gonadotropina coriónica humana puede actuar directamente sobre la presión de la pared vascular<sup>14,15</sup> y sobre la función del trofoblasto, incluidas la diferenciación del sinciotrofoblasto, la invasión y la transformación de las arterias espirales<sup>16,25</sup>. Además, la gonadotropina coriónica humana puede estar implicada en dos procesos fisiológicos: a) enfermedades vasculares, como la preeclampsia, la hipertensión gestacional y la restricción del crecimiento intrauterino, y b) patologías placentarias, como enfermedades trofoblásticas graves y triploidias<sup>26</sup>. Como es posible que la preeclampsia se origine de la disfunción de las células trofoblásticas, se piensa que el aumento en la secreción de gonadotropina coriónica humana refleja daño placentario temprano y/o disfunción endotelial<sup>1</sup>, pero el mecanismo subyacente que apoya esta hipótesis aún no está claro.

En conclusión, las pacientes preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente más altas de gonadotropina coriónica humana al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

## Bibliografía

- Borzycowski A, Sargent I, Redman C. Inflammation and preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:309–16.
- Ayuk P, Matijevic R. Placental ischaemia is a consequence rather than a cause of pre-eclampsia. *Med Hypotheses.* 2006;67:792–5.
- Williams M, Hickok D, Zingheim R, Zebelman A, Mittendorf R, Luthy D. A longitudinal study of maternal serum human chorionic gonadotropin levels during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;40:158–61.
- Steier J, Ulstein M, Myking O. Human chorionic gonadotropin and testosterone in normal and preeclamptic pregnancies in relation to fetal sex. *Obstet Gynecol.* 2002;100:552–6.
- Kurtzman J, Wilson H, Rao C. A proposed role for hCG in clinical obstetrics. *Semin Reprod Med.* 2001;19:63–8.
- Bartha J, Romero-Carmona R, Escobar-Llompant M, Paloma-Castro O, Comino-Delgado R. Human chorionic gonadotropin and vascular endothelial growth factor in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2003;102:995–9.
- Gurbuz A, Karateke A, Mengulluoglu M, Gedikbasi A, Ozturkmen M, Kabaca C, et al. Can serum HCG values be used in the differential diagnosis of pregnancy complicated by hypertension? *Hypertens Pregnancy.* 2004;23:1–12.
- Wax J, Lopes A, Benn P, Lerer T, Steinfeld J, Ingardia C. Unexplained elevated midtrimester maternal serum levels of alpha fetoprotein, human chorionic gonadotropin, or low unconjugated estriol: recurrence risk and association with adverse perinatal outcome. *J Matern Fetal Med.* 2000;9:161–4.
- Spencer K, Yu C, Cowans N, Otigbah C, Nicolaidis K. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25:949–53.
- Basirat Z, Barat S, Hajiahmadi M. Serum beta human chorionic gonadotropin levels and preeclampsia. *Saudi Med J.* 2006;27:1001–4.

11. Muttukrishna S, Hyett J, Paine M, Moodley J, Groome N, Rodeck C. Uterine vein and maternal urinary levels of activin A and inhibin A in pre-eclampsia patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:469–73.
12. Wood C. Estrogen/hypothalamus-pituitary-adrenal axis interactions in the fetus: The interplay between placenta and fetal brain. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12:67–76.
13. Hutchinson E, Brownbill P, Jones N, Abrahams V, Baker P, Sibley C, et al. Utero-placental haemodynamics in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*. 2009;30:634–41.
14. Hermsteiner M, Zoltan D, Doetsch J, Rascher W, Kuenzel W. Human chorionic gonadotropin dilates uterine and mesenteric resistance arteries in pregnant and nonpregnant rats. *Pflugers Arch*. 1999;439:186–94.
15. Hermsteiner M, Zoltan D, Künzel W. Human chorionic gonadotropin attenuates the vascular response to angiotensin II. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;102:148–54.
16. Toth P, Lukacs H, Gimes G, Sebestyen A, Pasztor N, Paulin F, et al. Clinical importance of vascular LH/hCG receptors —a review. *Reprod Biol*. 2001;1:5–11.
17. Crocker I, Tansinda D, Baker P. Altered cell kinetics in cultured placental villous explants in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Pathol*. 2004;204:11–8.
18. El-Baradie S, Mahmoud M, Makhlof H. Elevated serum levels of interleukin-15, interleukin-16, and human chorionic gonadotropin in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31:142–8.
19. Davidson E, Riley S, Roberts S, Shearing C, Groome N, Martin C. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia. *BJOG*. 2003;110:46–52.
20. Heikkilä A, Makkonen N, Heinonen S, Kirkinen P. Elevated maternal serum hCG in the second trimester increases prematurity rate and need for neonatal intensive care in primiparous preeclamptic pregnancies. *Hypertens Pregnancy*. 2001;20:99–106.
21. Roiz-Hernández J, De J, Cabello-Martínez J, Fernández-Mejía M. Human chorionic gonadotropin levels between 16 and 21 weeks of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;92:101–5.
22. Birken S, Kovalevskaya G, O'Connor J. Immunochemical measurement of early pregnancy isoforms of HCG: potential applications to fertility research, prenatal diagnosis, and cancer. *Arch Med Res*. 2001;32:635–43.
23. Gagnon A, Wilson R, Audibert F, Allen V, Blight C, Brock J, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30:918–49.
24. Merviel P, Müller F, Guibourdenche J, Berkane N, Gaudet R, Bréart G, et al. Correlations between serum assays of human chorionic gonadotrophin (hCG) and human placental lactogen (hPL) and pre-eclampsia or intrauterine growth restriction (IUGR) among nulliparas younger than 38 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;95:59–67.
25. Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Müntstedt K, Rao CV, et al. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5290–6.
26. Kharfi A, Giguère Y, De Grandpré P, Moutquin J, Forest J. Human chorionic gonadotropin (hCG) may be a marker of systemic oxidative stress in normotensive and preeclamptic term pregnancies. *Clin Biochem*. 2005;38:717–21.