

1 ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 4

CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECO-OBSTETRICIA

(1979-1982)

TESIS DE GRADO

"COMPORTAMIENTO DE LA FRACCION BETA DE HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA EN EL EMBARAZO MOLAR Y ECTOPICO "

AUTOR

DR. JUANSANDOVAL CORDOVA

DIRECTOR

DR. ROBERTO VELASCO ALMEIDA


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DEPTO. DE PREVENCIÓN
E INVESTIGACIÓN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I INTRODUCCION

II ANTECEDENTES

III MATERIALES Y METODOS

IV RESULTADOS

V CONCLUSIONES.

I- INTRODUCCION

Resulta evidente la importancia que, dentro de la patología obstétrica, tiene la Enfermedad Trofoblástica Gestacional (GTN) principalmente porque en más o menos el 15% de los casos adopta un comportamiento maligno. De otra parte, las secuelas malignas muchas veces cursan con actividad trofoblástica no detectable por los métodos convencionales de laboratorio, de manera especial en períodos iniciales de malignización. (1, 15, 20).

De ahí que, el interés de los investigadores nos ha dado la oportunidad de contar en la actualidad con métodos más sensibles y con mayor especificidad que nos permiten detectar actividad trofoblástica, y con ello disminuir la morbimortalidad de la GTN (4, 7, 9).

Fundamentados en lo anterior, estamos concientes de la invaluable utilidad brindada por los métodos que determinan la presencia de la fracción Beta de Hormona Gonadotropina Coriónica (B-HGC) en el suero de las pacientes portadoras de GTN. Como es de esperarse, aquella es cuantificable en momentos en que los valores de hormona gonadotropina coriónica buscados en orina son negativos.

El propósito del presente trabajo es analizar la utilidad clínica que brinda la determinación de la subunidad Beta de hormona gonadotropina coriónica, durante el control de las pacientes que cursan con Enfermedad Trofoblástica Gestacional a fin de detectar lo más tempranamente posible la malignización de la misma.

Por otra parte, el hecho de que en un grupo de pacientes que sin ser portadoras de GTN, buscamos el comportamiento de B-HGC, fué con el objeto de valorar la curva normal de regresión de la hormona; con ello contamos con un grupo testigo que comprendió a enfermas que padecieron un aborto espontáneo o fueron víctimas de un embarazo ectópico.

II. ANTECEDENTES

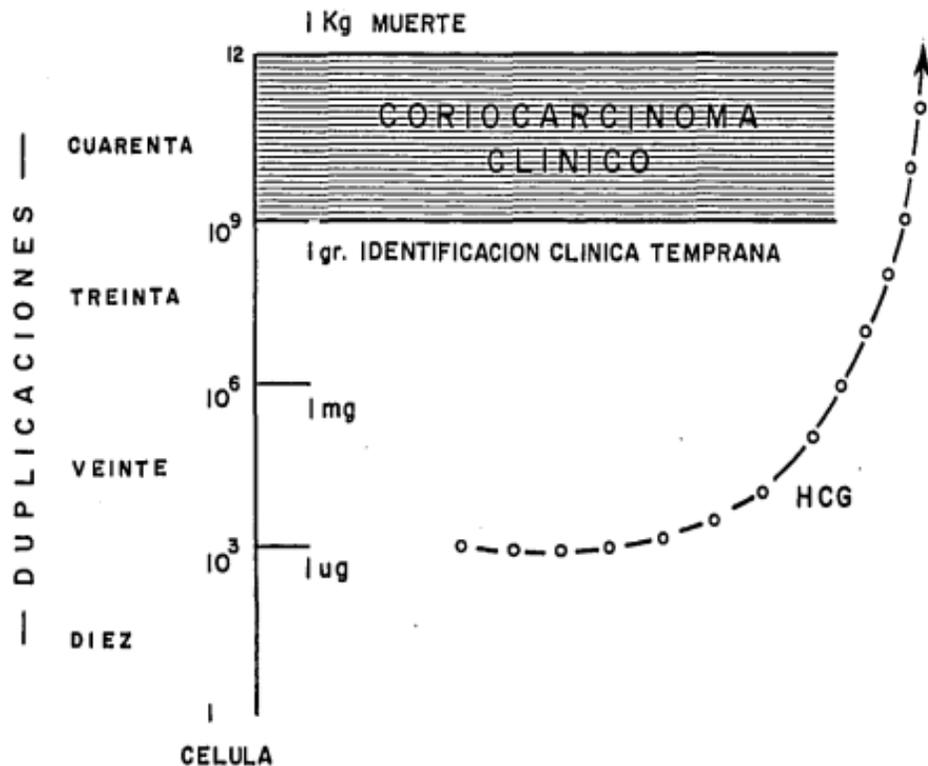
Sin que sea nuestro deseo hacer un recuento detallado de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional, consideramos de utilidad recordar ciertos hechos que permitan ilustrar mejor los resultados obtenidos.

Todo tejido trofoblástico produce en el ser humano hormona gonadotropina coriónica, y resulta lógico inferir que su cantidad está en relación directa con el número de células trofoblásticas existentes (19,33).

Al hacer un suscinto recordatorio de la cinética celular, aceptamos - como válida la teoría de que toda célula, tumoral o no, tiene la capacidad de dividirse (aquellas más caóticamente). Esta división se realiza en progresión geométrica, es decir dos células originan cuatro, - éstas ocho, posteriormente aparecen dieciseis, treinta y dos y así sucesivamente a tal punto que luego de diez divisiones habrán aparecido mil nuevas células que pesadas dan una cifra muy baja: un microgramo. Si se llevan a cabo diez nuevas divisiones entonces el número de células habrá ascendido a un millón, y las siguientes diez duplicaciones - producirán la aparición de alrededor de mil millones de células con un peso aproximado de un gramo (figura 1).

Tratándose de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional existe la in - valorable ventaja de la presencia de " marcadores tumorales ", representados por la hormona gonadotropina coriónica cuya producción, como antes mencionamos, es directamente proporcional al número de células trofoblásticas. Existe unanimidad de criterios respecto a es

CINETICA DEL CRECIMIENTO NEOPLASICO



tablecer una relación matemática en el sentido de que cien mil células, producirán una concentración de 5mU/ml de fracción Beta de Hormona Gonadotropina Coriónica en el suero (17).

La información precedente la consideramos de utilidad ya que gracias a ella, resultará más fácil comprender la razón de las importantes variaciones encontradas en nuestras pacientes respecto a la concentración de la fracción beta de hormona gonadotropina coriónica a pesar de que cursaban con el mismo tiempo de amenorrea. Hay entonces un hecho incontrovertible: los valores de la hormona dependen del grado de actividad trofoblástica existente al momento de someter a la paciente a la evacuación del embarazo molar y consecuentemente del número de células que mantienen aún su actividad hormonal.

Con el deseo de hacer un rápido recuento histórico debemos recordar que todo comenzó en 1927 cuando Ascheim y Zondek (22) emplearon los primeros métodos de detección de la hormona gonadotropina coriónica en animales de laboratorio, posteriormente Galli y Maini por una parte, y Friedman con Brohva por otra, hicieron una modificación a los trabajos de los primeros con el objeto de obtener resultados -- cuantitativos en la detección de la hormona (22).

Actualmente estas técnicas están desechadas. Para el año de 1960, es decir después de un importante período de receso, Brody, conjuntamente con Carlstrom (22) iniciaron la valoración de las propie --

dades inmunológicas de la hormona y con ello permitieron que dos años después Wide (17) describa su método de detección de gonadotropina coriónica, basado en la inhibición de la hemaglutinación. Ulteriores -- afinamientos en las técnicas fueron desarrollados por Tech, quien en el año de 1967 logró obtener una sensibilidad de 650 mU/ml en la detección de hormona gonadotropina coriónica (18). Poco tiempo después, Midgley describió la técnica de radioinmunoensayo (18) para detectar la -- presencia de HGC logrando una sensibilidad de 10 mU/ml. A pesar de los innegables avances en esta materia, nadie se había percatado aún -- de la sensibilidad cruzada con la LH hipofisaria cuyos valores, como -- todos conocemos, llegan hasta 175 mU/ml en la fase preovulatoria del ciclo menstrual normal.

Sin embargo los descubrimientos de Vaitukaitis y Cols, nos permitie -- ron contar con la posibilidad de detectar la presencia de la fracción be -- ta de hormona gonadotropina coriónica (21). Efectivamente, en 1972, logró medir en forma selectiva la subunidad, mediante técnicas de ra -- dioinmunoensayo y con ello se dio el paso trascendental que permitió -- discriminar la presencia de hormona gonadotropina coriónica y de LH -- hipofisaria sin ninguna interferencia.

Desde entonces es considerado este método como el más fidedigno pa -- ra el control de la GTN ya que su sensibilidad llega a valores tan ba -- jos como 1.2 mU/ml frente a las 650 mU/ml obtenidos con los méto --

dos de inhibición de la hemaglutinación. Además de su gran sensibilidad, goza de una característica exclusiva, cual es la de su especificidad, que permite determinar en forma discriminada a la fracción beta de la gonadotropina coriónica, sin dar reacciones cruzadas con las gonadotropinas hipofisarias.

Otro aspecto que resulta importante considerar es el que tiene relación con las propiedades químicas, inmunológicas y biológicas de las gonadotropina coriónica humana las cuales establecen la diferencia con -- aquellas originadas en la adenohipófisis. Esto es más importante aún si lo que tratamos de descifrar es la utilidad clínica que tiene la determinación de la fracción beta de HGC. A manera de un fugaz recordatorio hemos de insistir en que la hormona gonadotropina coriónica comienza a producirse en etapas muy tempranas del embarazo, alcanzando su máximo nivel entre las 10 y 12 semanas de gestación después -- de las cuales comienzan sus concentraciones a descender.

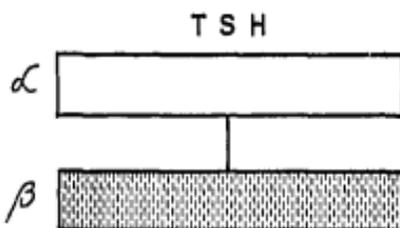
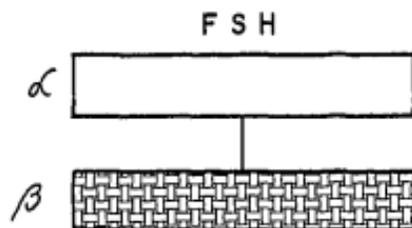
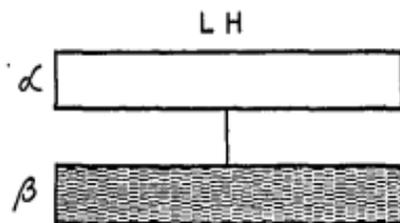
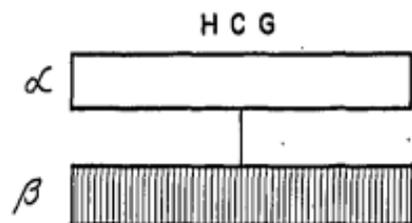
PROPIEDADES QUIMICAS. - La hormona gonadotropina coriónica es una gluco-proteína cuyo peso molecular es de 38.000. Consta la molécula de dos subunidades designadas como alfa y beta. La estructura peptídica de la subunidad alfa es muy parecida a aquella que se encuentra en las gonadotropinas hipofisarias. La subunidad beta de la HGC tiene ciertas similitudes con la de FSH y TSH, sin embargo esas similitudes son aún mayores con las de la LH; así es posible ob-

servar que en la comparación de los 110 primeros aminoácidos de las subunidades beta de HGC y de LH, 94 de ellos son idénticos, sin embargo, la LH tiene tan sólo 115 aminoácidos residuales, mientras que la fracción beta de la HGC posee 145 aminoácidos. Por otra parte, la secuencia de los 35 aminoácidos del extremo del carboxilo terminal de la fracción beta de HGC no está presente en la LH (47, 48, 49) Fig. : 2

PROPIEDADES INMUNOLOGICAS. - La molécula de la hormona gonadotropina coriónica es altamente antigénica en animales y su alteración química la convierte en antigénica también para el humano (46) Se cree que HGC es tolerante al reconocimiento de linfocitos pero sin embargo algunos linfocitos B son capaces de fijarla. Los anticuerpos generados contra HGC no pueden diferenciarse bien de aquellos producidos contra LH. La fracción de carbohidratos de HGC, apenas influye en la inmunogenicidad y especificidad de los anticuerpos contra esta hormona, mientras que los anticuerpos contra la subunidad alfa, no discriminan entre HGC, FSH LH y TSH los anticuerpos para subunidad beta de hormona gonadotropina coriónica, reaccionan muy debilmente, o no lo hacen, contra FSH, LH ó TSH. Sin embargo, no se ha encontrado un antisuero contra fracción beta de HGC que no reaccione, aunque sea muy debilmente, con la de LH, ello se debe, a las estrechas similitudes químicas entre las hormonas.

PROPIEDADES BIOLÓGICAS. - Para describir la actividad hormonal

REACCION CRUZADA A SUBUNIDAD ALFA



de la gonadotropina coriónica, fue utilizada su capacidad para estimular el crecimiento del útero y de los ovarios de hembras inmaduras de ratones. Esta propiedad se comprobó que era la misma que la de la LH hipofisaria. Hay descripciones en el sentido de que la hormona gonadotropina coriónica posee bajo nivel de actividad de TSH y FSH (1).

La HGC en el ovario la síntesis de esteroides. Por otro lado, puede inducir la maduración folicular y la ovulación cuando se la administra exógenamente en mujeres como medidas terapéuticas o en animales - como pruebas de experimentación; sin embargo la función mejor conocida de HGC es la estimulación del cuerpo amarillo después de la concepción.

Nuestra opinión es que resulta importante recordar previamente cuales son los métodos con los que se dispusieron y con los que actualmente disponemos para valorar la concentración de la HGC en orina y/o suero. Inmediatamente vamos a describir, aunque de una manera muy sucinta, a cada uno de ellos, insistiendo con mayor detalle en el método que utilizamos para el presente estudio.

RADIONMUNOANALISIS (RIA).- Es este el método utilizado en el presente trabajo, y del cual disponemos gracias a la descripción hecha por Vaitukaitis en 1972. Se fundamenta en la reacción antígeno-anticuerpo entre la HGC presente en la sangre o en la orina y la

hormona gonadotropina coriónica marcada con un isótopo radiactivo, - estableciendo competencia con un anticuerpo específico por los sitios de unión (37).

La autora arriba mencionada descubrió un antisuero específico para la subunidad beta de la gonadotropina coriónica, que permitió medir en forma precisa a la mencionada hormona a pesar de la presencia de LH, sin dar con ésta reacción cruzada. De esta manera se lograron detectar concentraciones tan bajas como de 3 mU/ml de B-HGC.

En la última década ha habido un perfeccionamiento en la técnica descrita inicialmente por Vaitukaitis y con ello es posible detectar concentraciones séricas de B-HGC de apenas 1mU/ml a más de permitimos diferenciar entre la presencia de hormona gonadotropina coriónica con la de FSH, LH ó TSH (47, 48, 49).

BIOANALISIS . - Hablar de este método es más bien como un recordatorio histórico y como un reconocimiento al esfuerzo realizado por los investigadores en décadas pasadas para detectar presencia de HGC.

Efectivamente se trata de un método que valora la respuesta de testículos en los machos y ovarios y útero en las hembras de ratas, ranas y conejos luego de la administración de la HGC.

INMUNOANALISIS . - Todavía son utilizadas estas técnicas de detección sobre todo cuando los valores de HGC son elevados. Se utiliza como metodología la inhibición de la hemaglutinación o la inhibición -

de la aglutinación de latex (partículas). Su sensibilidad sin embargo - apenas detecta valores de HGC que sobrepasan los 650 mU/ml. Por otra parte la especificidad de esta prueba es limitada y por tanto inadecuada, no discrimina la HGC de la LH por estas dos razones hay la tendencia a tomarla como una prueba de segunda elección en el control de la GTN debido a que da resultados falsos negativos, que constituyen un alto riesgo para la paciente portadora de tal enfermedad. (12, 31).

RADIORECEPTOANALISIS. - Para ello se utilizan membranas de cuero de lúteo bovino como receptor para HGC. Su sensibilidad es de aproximadamente 35 mU/ml en el suero (9).

Todo lo anteriormente expuesto está en el cuadro que a continuación -- presentamos (Cuadro 1).

CUADRO 1

| <u>EXAMEN</u> | <u>SENSIBILIDAD</u> | <u>MUESTRA</u> |
|--|---------------------|----------------|
| <u>BIOENSAYO</u> (Peso del útero de rata) | 10 mU/ml | ORINA |
| <u>INMUNOENSAYO</u> (inhibición de hemaglut. y aglut, de latex. | 750 mU/ml | ORINA |
| <u>RADIORECEPTOANALISIS</u> | 35 mU/ml | ORINA |
| <u>RADIOINMUNOENSAYO (RIA)</u> (B-HGC) | 1-3 mU/ml | SUERO |
| <u>RADIOINMUNOENSAYO</u> (LH-HGC) | 15 mU/ml | SUERO |
| <u>RADIOINMUNOENSAYO</u> (LH-HGC) | 25 mU/ml | ORINA |

No hay unidad de criterios respecto a la medida a utilizarse para determinar las concentraciones de HGC o de la fracción beta de ella, unos -- autores emplean los nanogramos por mililitro, otros las milituidades -- internacionales por mililitro y esto podría prestarse a confusión si no -- establecemos la relación existente entre ellas; del mismo modo, es in -- teresante tener presente la relación entre el número de células trofo -- blásticas y la cantidad de HGC por ellas producida. En función de lo an -- terior hacemos las siguientes consideraciones:

- a. 100.000 células neoplásicas del trofoblasto producen una concen -- tración de 5 mU/ml de fracción beta de gonadotropina coriónica -- en suero.
- b. 40.000 mU/ml de B-HGC en el suero corresponden a 100.00 mU/ ml de la hormona en la orina.
- c. finalmente, 1 nanogramo de B-HGC equivale a 0.7818 mU/ml de B-HGC en el suero (9, 12, 18, 34, 36, 47, 53).

MATERIALES Y METODOS

El trabajo se llevó a efecto durante el período comprendido entre Octubre de 1980 y Octubre de 1981, en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de México. Se estudiaron 50 pacientes clasificadas en 3 grupos de acuerdo a su padecimiento:

- a. Enfermedad Trofoblástica gestacional, del tipo Mola Hidatiforme: 30*
- b. Embarazo ectópico: 10*
- c. Aborto espontáneo del primer trimestre: 10*

Los diagnósticos de las tres entidades fueron corroborados mediante estudio histopatológico de los tejidos obtenidos. Nuestro interés prioritario estuvo en función del comportamiento de la subunidad beta de hormona gonadotropina coriónica en el embarazo molar. Las cuantificaciones de la mencionada hormona en las dos entidades restantes fueron para -- tomar a esos grupos de paciente como testigos, principalmente tratándose del aborto espontáneo.

El control de las pacientes se realizó en un lapso de 6 a 12 meses. En los casos de mola hidatiforme y de aborto espontáneo, la evacuación uterina se realizó mediante legrado instrumental, mientras que todos los casos de embarazo ectópico se resolvieron por laparotomía y posterior salpingectomía, sin legrado complementario.

El esquema de toma de muestras sanguíneas fué el siguiente: la primera muestra de sangre se obtuvo momentos antes de iniciar el acto quirúrgico --

gico; la segunda, una vez terminada la cirugía, en un lapso no mayor de 24 horas. Posteriormente se hicieron citas a la consulta externa --- quincenalmente durante los 3 primeros meses, mensualmente en el siguiente trimestre y bimensualmente en los restantes 6 meses. A todas las pacientes se les prescribió antovulatorios combinados: etinilestradiol 0.035 mgrs más noretindrona 0.400 mgrs durante todo el período de -- control. Todas las pacientes que no cumplieron con algunos de los requisitos fueron excluidas del estudio.

Si bien como parte del protocolo de manejo de control del embarazo molar que se lleva a efecto en el Hospital se hicieron controles radiográficos de tórax, determinaciones de HGC en orina y valoración de la involución uterina, y eventualmente estudio por ultrasonido de crecimiento de quistes tecaluteínicos, todos estos no constan en el presente estudio, ese no es nuestro objetivo.

La sangre fué obtenida mediante venopunción en una cantidad de 5 ml. - dejándose coagular para preparar el suero por ultracentrifugación ulterior y almacenándola en refrigeración a 20 grados centígrados hasta poderla someter al estudio por radioinmunoanálisis. La presencia de la subunidad beta se determinó utilizando el método de Vaitukaitis (47) para lo cual se emplearon estuches comerciales que contenían HGC marcada con yodo 125. La sensibilidad del método se determinó entre 1 a 3 nanogramos por mililitro. Las muestras fueron procesadas por duplicado y a diferentes concentraciones utilizándose un espectrofotómetro -

de emisiones gama modelo Packard para la detección de radioactividad. Se usó el método de Rodbard para calcular los resultados, los cuales, - como ya mencionamos, se reportaron en nanogramos por mililitro.

Insistimos en que simultáneamente se hicieron determinaciones de HGC en orina, por el método de inhibición de la hemaglutinación cuya sensibilidad oscila entre 750 a 1.000 mU/ml.

IV RESULTADOS

Estos fueron los hallazgos logrados en el estudio de las 30 pacientes -- quienes cursaban con embarazo molar.

El diagnóstico de GTN se estableció, cuando las enfermas cursaban un tiempo de amenorrea entre 11 y 22 semanas, siendo el promedio aproximado de 14 semanas y como podrá verificarse en el cuadro 2, con excepción de un solo caso en el que la amenorrea fué de 22 semanas, lo demás correspondían a períodos gestacionales menores a 20 semanas.

CUADRO 2

| <u>AMENORREA</u> (semanas) | <u>PACIENTES</u> | <u>PORCENTAJE</u> |
|---------------------------------|------------------|-------------------|
| 9-12 | 5 | 16.6 % |
| 13-15 | 15 | 49.8 % |
| 16-20 | 9 | 30.0 % |
| más de 20 | 1 | 3.6 % |

Respecto a la relación entre el tamaño del útero y el tiempo de amenorrea, dividimos a las pacientes estudiadas en dos grupos, en el primero ubicamos aquellas cuyo tamaño uterino era mayor que el tiempo de amenorrea y en el segundo consideramos a las pacientes en quienes el útero tenía un tamaño menor a la amenorrea o estaba acorde con la misma. En el cuadro tres se ilustran los hallazgos.

CUADRO 3

| <u>TAMAÑO UTERINO</u> | <u>PACIENTES</u> | <u>PORCENTAJE</u> |
|-----------------------|------------------|-------------------|
| Mayor que amenorrea | 16 | 53.3 % |
| Menor que amenorrea | 10 | 33.3 % |
| Acorde con amenorrea | 4 | 13.3 % |

En todos los casos en los cuales el útero era mayor que el tiempo de amenorrea, los valores de la fracción beta de hormona gonadotropina coriónica fueron más elevados que los encontrados en las pacientes cuyo tamaño uterino estaba acorde o era menor al tiempo de amenorrea, encontrándose además variaciones importantes de la hormona.

Efectivamente, como podrá observarse en el Cuadro 4, las determinaciones de B-HGC nos permitieron encontrar grandes variaciones entre un límite máximo de 750.000 ng/ml y un mínimo de 16.098 ng/ml. ambos cuantificados antes de la evacuación del embarazo molar.

CUADRO 4

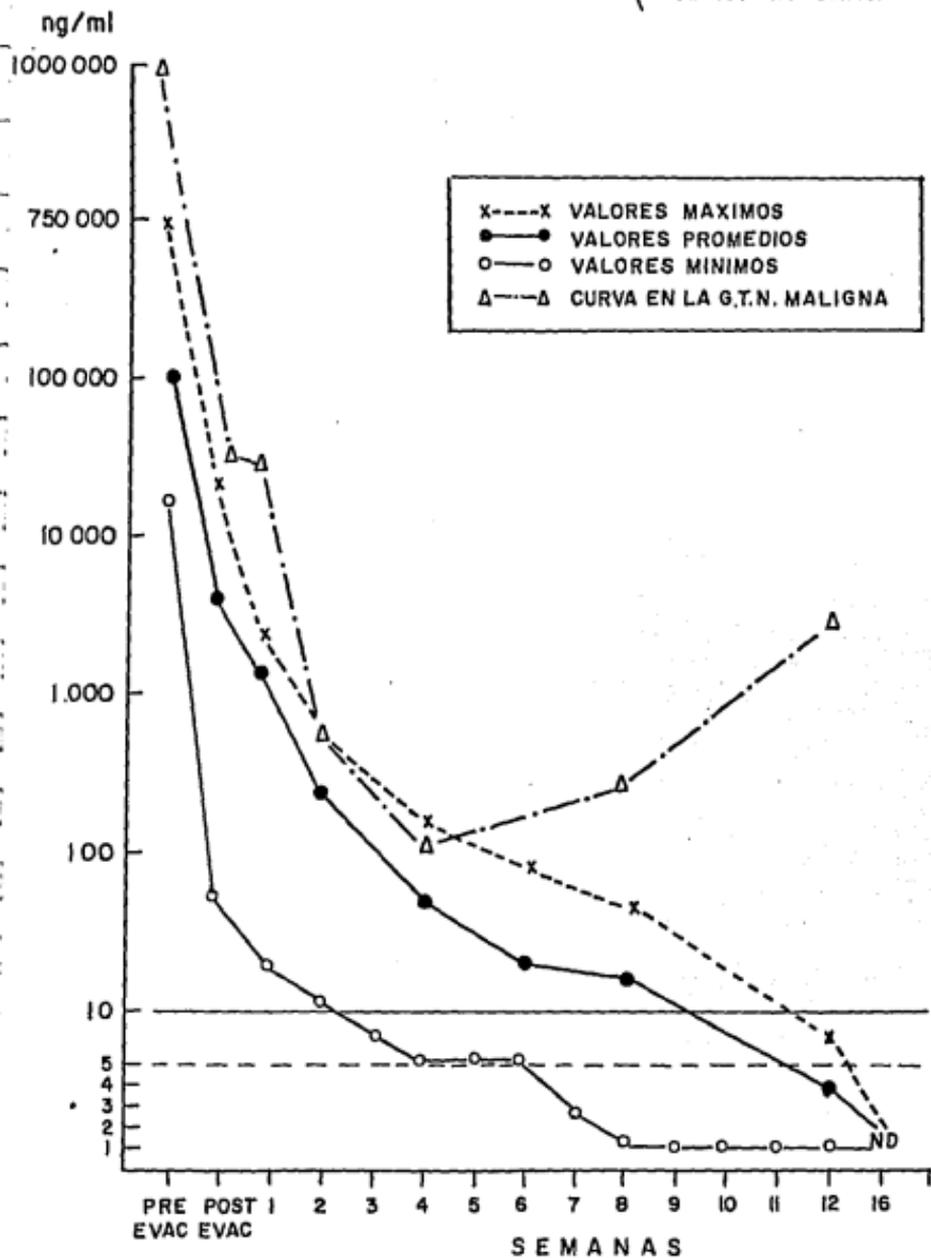
| | PROMEDIO (ng/ml) | MAXIMO ng/ml | MINIMO ng/ml |
|----------------|------------------|--------------|--------------|
| PREEVACIACION | 101.734 | 750.000 | 16.098 |
| POSTEVACUACION | 6.262 | 20.000 | 82 |
| 1 SEMANA | 1.626 | 4.721 | 24 |
| 2 SEMANAS | 290 | 622 | 11 |
| 4 SEMANAS | 65 | 190 | 2 |
| 6 SEMANAS | 23 | 189 | 2 |
| 8 SEMANAS | 18 | 74 | ND |
| 12 SEMANAS | menos de 5 | 7 | ND * |

* N.D. se refiere a valores no cuantificables.

Todos los valores están medidos en nanogramos por mililitro de suero. No está consignado en el cuadro precedente un caso en el cual la curva de regresión anormal, ameritó envío al Hospital de Oncología del CMN por tratarse de un coriocarcinoma.

La figura 3 nos permite apreciar, cual fué el comportamiento del descenso de la B-HGC posterior a la evacuación del embarazo molar, y si bien los valores encontrados antes de la evacuación, como anteriormente ya consiguamos, variaron notablemente entre las pacientes, sin embargo, la curva de regresión de las concentraciones séricas de la hormona fué logarítmica, obteniéndose concentraciones promedio que inicialmente llegaron a 101,734 ng/ml y transcurridas 8 semanas los niveles descendieron a un valor de 18 ng/ml. Además, es importante -- hacer notar que luego de 12 semanas posteriores a la evacuación de la mola, las concentraciones de B-HGC fueron siempre inferiores a 5 ng/ml, excepto un caso en el cual la subunidad beta en el suero permaneció -- elevada, detectándose a las 12 semanas una concentración de 4,074 ng/ml por lo cual, y ante otras evidencias de comportamiento maligno, se -- envió a la paciente al Hospital de Oncología del CMN por considerarse -- que se trataba de un coriocarcinoma. Este descenso anormal en la curva de regresión de la B-HGC característico de la GTN maligna también está representada en la figura 3 en donde podemos claramente diferenciar de la curva normal.

CURVA DE REGRESION DE β H.G.C. EN G.T.N.



Los valores de B-HGC que constan en el cuadro 4, como podrá entenderse, son los " promedios " obtenidos de las 29 pacientes, mientras en el cuadro 5 vemos las concentraciones halladas en la paciente portadora de GTN maligna. Es interesante aclarar que muchos de los controles ulteriores al vaciamiento del embarazo molar fueron reportados como negativos, cuando la determinación se hizo en orina por el método de hemaglutinación, 8 semanas después del legrado uterino.

Al considerar al grupo de pacientes con tamaño uterino mayor que el correspondiente al tiempo de amenorrea observamos que la regresión fue más lenta en relación a aquella que ocurrió en pacientes cuyo tamaño uterino correspondía a la amenorrea o era menor. En la misma figura 3 las concentraciones máximas de la curva de regresión corresponden precisamente a las pacientes referidas al inicio de este párrafo.

Hay un fenómeno importante a considerarse; en una de nuestras pacientes portadoras de GTN el tamaño uterino estaba extremadamente menor al tiempo de amenorrea y en forma simultánea, los valores de la subunidad beta de gonadotropina coriónica eran igualmente muy bajos (cuadro 6) habiéndolo llegado a concentraciones no detectables apenas a los dos meses de realizado el legrado uterino, lo cual contrastó con las demás pacientes en quienes esos valores no detectables de B-HGC por RIA se encontraban a las 16 semanas. La explicación está en función de que la enferma fue intervenida en el hospital después de algunos meses de haber presentado un sangrado masivo, se trataba entonces de un --

caso de "mola muerta y retenida" descrita en la literatura y detallada por Blanck (8).

CUADRO 5

GTN MALIGNA

| | |
|-----------------|---------------|
| PREEVACUACION | 750.000 ng/ml |
| POST EVACUACION | 22.000 |
| 1 SEMANA | 20.981 |
| 2 SEMANAS | 638 |
| 4 SEMANAS | 140 |
| 8 SEMANAS | 290 |
| 12 SEMANAS | 4.704 |

CUADRO 6

NIVELES DE B-HGC EN UN CASO DE "MOLA MUERTA Y
RETENIDA "

| | |
|-----------------|--------------|
| PRE EVACUACION | 1.475 ng/ ml |
| POST EVACUACION | 78 ng/ml |
| 1 SEMANA | 55 |
| 2 SEMANAS | ND |
| 4 SEMANAS | ND |
| 8 SEMANAS | ND |
| 12 SEMANAS | ND |

Las pacientes con diagnóstico de EMBARAZO ECTOPICO, fueron intervenidas cuando cursaban con una amenorrea que osciló entre 9 y 15 semanas. Por otra parte, el grupo de enfermas cuyo padecimiento fué catalogado como aborto espontáneo incompleto se sometieron a legrado uterino instrumental cuando su amenorrea era entre 10 y 12 semanas.

En el cuadro 7 están consignados los valores encontrados de la concentración de B-HGC en el suero en ambos grupos. Puede claramente observarse que los valores obtenidos antes de la evacuación, en todos los casos fueron mayores en el grupo de enfermas portadoras de un aborto espontáneo, desde luego, en ningún caso estas concentraciones se aproximaban a aquellas encontradas en la GTN (enfermedad trofoblástica gestacional). Quizá llame la atención un hecho: la máxima concentración de B-HGC en pacientes con aborto espontáneo, antes del legrado fué apenas de 2.000 ng/ml lo cual está en desacuerdo con las cifras mayores, de hasta 8.000 a 10.000 reportadas en otros informes, sin embargo la explicación a este hecho está en que como norma del Hospital en el cual se hizo el presente trabajo, toda paciente debe ser realizada legrado uterino por diagnóstico de aborto incompleto cuando el cuadro clínico es ratificado con determinaciones de HGC en orina negativas o francamente disminuídas que corroboren los hallazgos clínicos, generalmente las pruebas de hemaglutinación deben reportar valores tan bajos como 2.000 mU/ml o menores.

Tratándose de embarazo ectópico los valores son más fidedignos y aún-

así, siempre resultaron menores a los informados en el aborto espontáneo como podrá comprobarse con concentraciones máximas pre evacuación de 847 ng/ml. La curva de regresión de B-HGC en suero fué sin embargo paralela para las dos entidades, hallándose valores no detectables aún por RIA a las 6 semanas como podemos observar en el cuadro 7.

CUADRO 7

VALORES DE B-HGC EN EL EMBARAZO ECTOPICO Y EN EL ABORTO ESPONTANEO.

| | EMBARAZO ECTOPICO | ABORTO ESPONTANEO |
|--------------------------|-------------------|-------------------|
| PROMEDIO (PRE EVACUAC) | 457 ng/ml | 1.200 ng/ml |
| MAXIMO PREVACUACION | 844 | 2.000 |
| MINIMO (PREEVACUACION) | 217 | 200 |
| 1 SEMANA | 37 | 100 |
| 4 SEMANAS | 2 | 4 |
| 6 SEMANAS | N.D. | N.D. |

N.D.: No detectable.

De acuerdo a lo analizado es importante relieves que en los casos de - aborto incompleto, espontáneo, del primer trimestre, tratado mediante legrado uterino instrumental, el aclaramiento para B-HGC en promedio de 37 días, después de los cuales, en ninguno de los casos, fué posible detectar presencia de la hormona mediante RIA. Estos hallaz

gos coinciden con los reportados por Marrs (29). De igual manera, tratándose de embarazo ectópico, la curva de regresión de la fracción beta de hormona gonadotropina coriónica fué logarítmica y las pacientes necesitaron un promedio de 32 días para lograr negativizar las determinaciones de la hormona.

Por otra parte, resulta incontrovertible el hecho de que el embarazo ectópico transcurre con cifras de B-HGC menores que el embarazo considerado como normal pero que terminó en aborto espontáneo (del primer trimestre) (10, 16, 29, 40, 41).

Un hecho importante a considerarse es aquel que tiene relación con lo siguiente: el diagnóstico de embarazo ectópico puede establecerse con mayor seguridad utilizando RIA en reemplazo de las pruebas clásicas de detección de HGC por el método de hemaglutinación, debido a la gran sensibilidad del RIA efectivamente, muchas veces en el embarazo ectópico las cifras de HGC son tan bajas que las pacientes con esta patología tienen pruebas de embarazo negativas con los métodos convencionales mientras con el empleo del RIA se detectan concentraciones de B-HGC de 1 a 3 ng/ml .

Esto nos permite hacer el diagnóstico diferencial entre la patología obstétrica arriba mencionada y apendicitis o salpingitis.

CONCLUSIONES

Con el objeto de evaluar el pronóstico de la ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL (GTN) se consideran diferentes factores de riesgo (3,13,17, 34). Entre ellos destaca la edad gestacional ya que ha sido demostrado que existe correlación entre la incidencia de malignidad y una GTN con un tiempo de amenorrea mayor a las 20 semanas (34). Este hecho es poco frecuente en buenos centros hospitalarios o en pacientes con control obstétrico adecuado ya que actualmente disponemos de métodos diagnósticos que permiten detectar precozmente la GTN, generalmente entre las 14-15 semanas, así lo atestigua el presente trabajo. Los métodos en mención son principalmente UESG y la cuantificación de HGC (24). El único caso diagnosticado como GTN a las 22 semanas de amenorrea ocurrió en una paciente que pensamos cursaba con una remisión que fué enviada al hospital algún tiempo después de ocurrida la evacuación espontánea. En la bibliografía hay reportes al respecto (13, 34).

Un segundo factor considerado como de riesgo en la GTN es el tamaño uterino debido a que se ha podido observar que en aquellas pacientes en quienes el útero es mayor al tiempo de amenorrea hay tendencia a que la GTN adopte un comportamiento maligno. Siempre que esto ocurre se detectan niveles mayores de HGC. (34). La frecuencia de malignización en estos casos es mayor que en aquellos en los cuales el tamaño del útero de las pacientes está acorde o es menor a la amenorrea.

Si bien en el presente estudio no fué considerado como parte de él, la valoración de la presencia de quistes teca luteínicos y su tamaño, debemos sin embargo tener presente que aquellos también constituyen factores de riesgo en la GTN (13, 20, 24). En los pocos casos en los que realizamos tal valoración (6 en total) nos fué posible observar que el incremento en el tamaño del útero y en los valores de HGC estuvo relacionado con el tamaño de los quistes mencionados y justamente la mayor cifra detectada (1.000.000 ng/ml) coincidió con una tumoración quística del ovario, la más grande las que encontramos por UESG, y lo que es más llamativo aún, correspondió a la paciente en quien los valores de B-HGC no estuvieron acordes con la curva de regresión normal, al contrario se mantuvieron elevados, se incrementaron y por ello ameritó el envío al Hospital de Oncología con diagnóstico de GTN maligna.

En general, la proporción de coexistencia de GTN con quistes tecaluteínicos varía según los autores, entre 20% y 9.9% (13.34). Una observación es importante : para valorar los quistes tecaluteínicos debemos recurrir al UESG debido a que las variaciones serían amplias si únicamente utilizaríamos como método diagnóstico la subjetividad de la exploración clínica.

El diagnóstico inicial de GTN lo establecemos utilizando el método de hemaglutinación para detectar presencia de HGC en orina, debido a que las cifras son muy elevadas y no requieren métodos tan sensibles y específicos como el RIA. Para detectar B-HGC (17, 23, 25). El em -

pleo de RIA resulta de utilidad para el control de la evolución de las pacientes luego de evacuado el embarazo molar (2, 14, 17, 19, 20) debido a que la sensibilidad y especificidad del método hacen posible detectar en forma temprana la actividad trofoblástica permanente en momentos en los cuales la concentración de HGC en orina se informe como negativa. Esto permite interpretar como la primera manifestación de comportamiento maligno de GTN o al menos nos llama la atención para controlar con más ocusiosidad la evolución de la paciente (23, 25, 43, 54).

Ya pudimos observar como los valores de la subunidad beta de HGC fueron descendiendo en forma progresiva estableciéndose una curva muy característica excepto en un caso en el que precisamente gracias a las bondades del método nos permitió actuar rápidamente ante la evidencia de un comportamiento maligno de la GTN. En las demás pacientes (29 de 30) a pesar de tener grandes variaciones en la concentración de -- B-HGC antes de evacuar, la curva fué logarítmica semejante a la encontrada en otras publicaciones (5, 18, 39).

Un hecho interesante que merece comentarse es aquel en el cual el tamaño del útero fué extremadamente menor a la amenorrea y los valores de B-HGC fueron prácticamente normales a las dos semanas de evacuar el embarazo molar; ello está en relación con el concepto acuñado -- por Blanck de la existencia de " molas muertas y retenidas ". (8).

Siempre debemos tener presente lo siguiente: el valor real de la evalua

ción pronóstica de la GTN en base a las mediciones por RIA de B-HGC está fundamentado en que éstas deben ser seriadas; solamente así es posible comparar los valores obtenidos en diferentes instancias de la enfermedad, para emitir un pronóstico adecuado (17,54) ya que fundamentar una conducta únicamente en base a la asociación de valores detectables de la hormona con la evolución maligna o benigna de la GTN sin tomar en cuenta valores exponenciales, resulta de mucho riesgo para la paciente.

En lo que tiene relación con la importancia de cuantificar la subunidad beta de hormona gonadotropina coriónica cuando se sospecha embarazo ectópico, podemos concluir, en base a nuestros hallazgos, que siempre los valores de la hormona son más bajos que en los casos de abortos espontáneos, intrauterinos, sin embargo la curva de regresión es también logarítmica entre ambas entidades. Apenas son unos cuantos días los que marcan la diferencia entre el aclaramiento de la B-HGC una y otra patología, siendo ligeramente menor en el embarazo ectópico. La mayor utilidad en la determinación de B-HGC quizá sea diagnóstica, efectivamente, muchas ocasiones el embarazo ectópico se confunde clínicamente con otras patologías como la apendicitis o la salpingitis en momentos en que además la cuantificación de HGC en orina es negativa, resulta entonces de invaluable ayuda detectar la presencia de B-HGC mediante RIA gracias a su sensibilidad que permite detectar valores de 1/ng ml y con ellos establecer el diagnóstico de certeza.

Finalmente, debido a la presencia de HGC hasta 40 días después de los eventos obstétricos arriba descritos, es necesario tener presente un hecho importante: en una mujer que sangra, los resultados positivos de -- embarazo, no indican necesariamente que el embarazo está evolucionando satisfactoriamente o que el trofoblasto haya sido evacuado de manera incompleta, previamente hacer estas dos posibilidades deberán tenerse presente dos hechos: por una parte la semidesintegración ó vida media de la HGC es de 32-37 horas (34) y por otra esta semidesintegración - tiene otros componentes que explican en parte la persistencia de HGC después de evacuado cualquier tipo de embarazo (34).

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson, N.R.: Gestacional choriocarcinoma and thyrotoxicosis. *Cancer*. 44: 304,1979.
2. Bagshawe, K.D.; Wilson, H.; Dublon, P.: Follow-Up after hydatiform mole; studies using radioimmunoassay for urinary human chorionic gonadotrophin. *J. Obstet. Gynaec Brit Commwlth*, 80:461, 1973.
3. Bagshawe, K.D.: Treatment of trophoblastic tumours. Recent results. *Cancer Res*, 62:192,1977.
4. Bagshawe, K.D.: Choriocarcinoma; Can we afford to cure cancer? *Ann. R. Coll. Surg. Emgl.* 60:36,1978.
5. Bahl, O. P.; Pandian, P. R.; Ghai, R. D.: Immunological properties of the B-Subunit of human chorionic gonadotropin. *Biochem Bio - phys Res Commwlth*, 70:525,1976.
6. Ballon, S.C.: The unique aspects of gestational trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol. Surv.* 32:405,1977.
7. Blackwell, J. B.: Trophoblastic pseudotumor of the uterus. *Cancer*. 43:1. 734, 1979.
8. Blanck, B.; et. el.: Molas asintomáticas. *Obstet. Ginecol. Latino - Am.* 23:110, 1965.
9. Boyko, W.L.: Application of the radioreceptor assay for human - chorionic gonadotropin in pregnancy testing and management of trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol.* 50:324,1977.
10. Brenner, P. F.; Roy, S.; Mishell, D. R.; A study of 300 consecutive surgically treated ectopic pregnancies *JAMA (in press)*.
11. Brewer, J. I.: Gestational trophoblastic disease. *Am. J. Obstet. - Gynecol.* 109:33, 1971.
12. Cott, J. K.: Absence of intrinsic biological activity in HLH and hCG subunitis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:73, 1973.
13. Curry, S. L.; Hammond, C. B.: Hydatiform mole, diagnosis, management and long term follow up of 347 patients. *Obstet. Gynecol.* 45:41, 1975.

14. Dawood, M. Y. ; Saxena, B. B. ; Landesman, R. : Human chorionic - gonadotropin and its subunits in hydatiform mole and choriocarcinoma. *Obstet. Gynecol.* 50:172, 1977.
15. Einhorn, L. H. : Cis-diammine-dichoplatinum, vinblastine and -- blaomycin: Combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Me.* 87:295, 1977.
16. Glass, R. H. ; Jesurum, H. M. : Immunologic pregnancy tests in ectopic pregnancy. *Obstet. Gynecol* 27:66, 1966.
17. Goldstein, D. P. ; Reid, D. E. : Adelantos recientes en el tratamien to del embarazo molar. *Clin. Obstet.* 5:313, 1967.
18. Good, A. ; Ramor-Uribe, M; Ryan, R. J. : Molecular forms of human chorionic gonadotropin in serum, urine and placental extracts. - *Fert. Ster.* 28:846, 1977.
19. Goldstein, D. P. ; Pastorfide, G. B. ; Osathanondh, R. : A rapid solid phase radioimmuno assay specific for human chorionic gonadotropin in gestacional trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol.* 45: 527 1975.
20. Goldstein, D. P. : Worldwide controversies in gestacional tropho - blastic neoplasms. *Int. J. Gyneacol. Obstet.* 15:207, 1977.
21. Hammond, C. B. : Diagnosis and treatment of trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol.* 35:132, 1976.
22. Hammond, C. B. ; Weed, J. C. : The role of operation in the current therapy gestational trophoblastic disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136:7, 1980.
23. Jones, W. B. ; Lewis, J. L. ; Lhr, M. : Monitor of chemoterapy in ges tational trophoblastic neoplasm by radioimmunoassay of B-subunit of human chorionic gonadotropin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121:669, 1975.
24. Korhorn, E. L. ; Morrison, J. ; Ashofrd, C. : Ultrasonic Scanning in obstetrics an Gynecology. *Obstet. Ginec.* 34:515, 1969.
25. Kosasa, T. S. ; Byer, W. B. ; Levesque, L. A. : Evaluation of radioin- munoassay kits for the beta subunit of HCG, FSH and LH. *Obstet. Gynec.* 43:480, 1974.
26. Li, M. C. : Trophoblastic disease: Natural history, diagnosis and - treatment. *Ann Int. Med.* 74:102, 1971.

27. Mac Gregor, C. ; Castelazo, L.A. ; Ontiveros, E.C. : *Asociación de toxemia gravídica con mola hidatiforme. Ginecol. Obstet. Mex.* 31:839, 1966.
28. Mac Gregor, C. ; Ontiveros, E.C. ; Vargas, E. : *Hydatiform mole - Analysis of 145 cases. Obstet. Gynecol.* 33:343, 1969.
29. Marrs, R.P. ; Kletzka, D.A. ; Howard, W.F. ; Mishell, D.R. : *The disappearance of human chorionic gonadotropin and resumption of ovulation following abortion. Am. J. Obstet Gynecol.* 135:731. - 1979.
30. Matalon, M. : *Epidemiologic aspects of hydatiform mole in Israel. Am.J.Obstet. Gynecol.* 112:107, 1972.
31. Mc Manus, L.M. : *Human chorionic gonadotropin in human neoplastic cells. Cancer Research* 36:207, 1979.
32. Miller, J.M. ; Hammond, C.B. : *Choriocarcinoma following term - pregnancy. Obstet. Gynecol.* 53:207, 1979.
33. Morgan, J. : *Nature of subunits of human chorionic gonadotropin. Endocrinology* 88:1045, 1971.
34. Morrow, C.P. : *Clinical and laboratory correlates of molar pregnancy and trophoblastic disease. Am.J.Obstet. Gynecol* 128:424, 1977.
35. Osathanondh, R. ; Goldstein, D.P. : *Actinomycin D as the primary agent for gestational trophoblastic disease. Cancer* 36:863, 1975.
36. Pastoride, G.B. ; Goldstein, D.P. : *The use of radioimmunoassay for - human chorionic gonadotropin. Am.J. Obstet. Gynecol.* 92:1025, 1975.
37. Pikler, G.M. : *El radioinmunoensay. Rev. Invest. Clín.* 25:51. 1973.
38. Ringertz, N. : *Hydatiform mole, invasive mole and choriocarcinoma in Sweden 1958-1965. Act. Obstet. Gynecol. Scand.* 40:195, 1970.
39. Robertson, D.M. ; Suginami, H. ; Hernández Montes, H. : *Studies on a - human chorionic gonadotropin -like material present in non pregnant subjects. Acta. Endocr.* 89:592, 1972.
40. Rolland, R. ; Delong, Fh. ; Schellekens, L.A. ; Leovin, R.M. : *The role of prolactin in the restoration of ovarian function during the early - postpartum period in the human female. Clin Endocrinol* 4:27, 1975.

41. Rolland, R. ; Leovin, R.M. ; Schellekens, L.A. ; Delong, F.H. : The role of prolactin in the resoration of ovarian function during - the early post partum period in the human female. *Clin Endo - crind* 4: 15, 1975.
42. Rutanen, E.M. ; Seppala, M. : Pregnancy Specific B-1 glycoprotein in trophoblastic disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50:57, 1980.
43. Salmon, J.A. ; Peh, K.L. ; Ratnam, S.S. : Comparison of the methods for measuring human chorionic gonadotropin after hydatiform mole. *Acta. Endocr.* 81:605, 1976.
44. Santos Romas, R. ; Forney, J. P. ; Schwarts, B. E. : Sonographic findings and clinical correlations in molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 56: 186, 1980.
45. Schlaerth, J. B. : Sustained remission of choriocarcinoma with cis-platinum, vinblastine, and bleomycin after failure of conventional - combinatio drug therapy. *A.J. Obstet. Gynecol.* 136:8, 1980.
46. Stevens, V. C. : Effects of immunization with haoten coupled hCG on the human menstrual cycle. *Obstet. Gynecol.* 42:485, 1973.
47. Vaitukaitis, J. L. ; Braunstein, G. D. ; Ross, G. T. : A radioimmunoas - say wich especiafically measures human chorionic gonadotropin - in presence of human luteinizing hormone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113:751, 1972.
48. Vaitukaitis, J. L. : Peptide hormones as tumor markers. *Cancer .* 37:567, 1976.
49. Vaitukaitis, J. L. : Placental concentration of human chorionic go - nadotropin and its subunits during gestation. *J. L. E. M.* 38:5, 1974.
50. Vargas, L. E. ; Ontiveros, E. C. ; Pavón, M. M. : Manejo diagnóstico y Terapéutico del embarazo molar. (Análisis de 145 casos) *Ginec. Obstet. Méx.* 21:515, 1966.
51. Weed, J. C. : Cerebral metatitic choriocarcinoma; Intensive therapy and prognosis *Obstet. Gynecol.* 55:89, 1980.
52. Westerhout, F. C. : Observations on 138 molar pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 103:56, 1969.

53. *Yliokorkala, O.: Trophoblastic markers in women using intrauterine contraception. Obstet. Gynecol 55:329. 1980.*
54. *Yuen, B.H.; Cannon, W.; Benedet, J.L.: Plasma B-subunit human - chorionic gonadotropin assay in molar pregnancy and choriocarcinoma. Am.J. Obstet. Gynec. 127: 711. 1977.*
