

11217  
19 20j



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Postgrado  
Instituto Nacional de Perinatología

DETERMINACION DE SUBUNIDAD BETA DE  
GONADOTROPINA CORIONICA EN  
LIQUIDO AMNIOTICO.

DR. CARLOS M. REIMER K.  
PROFESOR TITULAR

DR. JESÚS GARCÍA SEGURA  
MEDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y  
PERINATOLOGIA

T E S I S

Para obtener el Título de Especialización en  
GINECOOBSTETRICIA

P r e s e n t a

Dr. José Antonio Correa Sánchez  
Asesor: Dr. Aquiles Rafael Ayala Ruiz



INPer

México, D.

TESIS CON  
FALLA DE COPIA

Enero de 1987



## **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 está 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.

## CONTENIDO.

1.- Introducción	Página	1
2.-Objetivos		7
3.- Material y métodos		8
4.- Resultados		10
5.- Discusión		14
6.- Bibliografía		16

## INTRODUCCION.

La gonadotropina coriónica (HCG) es una glucoproteína con un gran contenido en ácido siálico, que le confiere una vida media de aproximadamente 24 horas, lo cual en relación a otras hormonas, ésta es mayor. Al igual que otras glucoproteínas como la Hormona Luteinizante (LH), la Foliculo estimulante (FSH) y a hormona estimulante del tiroides (TSH), consiste de dos subunidades denominadas Alfa y Beta. La subunidad Alfa de estas glucoproteínas son virtualmente idénticas, -- consistiendo de 89-92 aminoácidos, atribuyéndose su actividad biológica así como su especificidad en el radioinmunoensayo a la diferencia molecular en las subunidades Beta. (1)

Los treinta aminoácidos terminales de la subunidad beta de HCG son únicos y diferentes en secuencia de los de LH, siendo ésta característica lo que permite su diferenciación antisérica en las determinaciones entre HCG y LH. La HCG es biológicamente similar a LH; en el momento, la única función bien conocida de HCG es la de mantener el cuerpo lúteo. La sobrevivencia del cuerpo lúteo es totalmente dependiente de HCG y a su vez, -

la sobrevivencia del embarazo depende de los esteroides producidos por el cuerpo lúteo hasta la séptima semana del embarazo. De la séptima a la décima semana, el cuerpo lúteo es gradualmente reemplazado por la placenta, y alrededor de la décima semana si se quita el cuerpo lúteo, no sobreviene un aborto secundario a una falla en los esteroides de éste cuerpo lúteo. (1)

También es probable, aunque no se ha comprobado, que la HCG estimula la esteroidogénesis en los testículos del feto y por lo tanto ésta producción androgénica completaría su masculinización. Así mismo parece que la función de la corteza suprarrenal fetal puede depender de HCG para su esteroidogénesis en el embarazo temprano. (2)

HCG se secreta por el sinciciotrofoblasto, alcanzando un nivel máximo de 50,000 mUI/ml a 100,000 mUI/ml a las 10 semanas de gestación. Los niveles de HCG disminuyen hasta 10,000 ó 20,000 mUI/ml alrededor de las 20 semanas, mismos que se mantienen hasta el final del embarazo. Estos niveles son mayores en mujeres con fetos femeninos al

hacerse determinaciones en suero, orina, placenta y en líquido amniótico; se desconoce el mecanismo y la finalidad de ésto. Los valores promedio de HCG en suero materno en el embarazo a término son de 9.45mUI/ml; en líquido amniótico es de 0,38 mUI/ml y en cordón umbilical son de 0.027 mUI/ml. (3)

Las antiguas pruebas biológicas para embarazo han sido reemplazadas por las pruebas inmunológicas para la determinación de HCG en sangre y orina maternas. Los resultados falsos negativos pueden ocurrir antes de la quinta a sexta semana de embarazo. Hay dos entidades clínicas en las cuales los títulos de HCG son muy útiles, como son la enfermedad trofoblástica y el embarazo ectópico. En el seguimiento de los embarazos molares en pacientes sin enfermedad persistente, los títulos de HCG deben disminuir a niveles no detectables alrededor de las 15 semanas; pacientes con enfermedad trofoblástica exhiben una curva anormal con títulos mayores de 500 mUI/ml alrededor de las 4-3 semanas y generalmente hasta las 6 semanas.

Prácticamente el 100% de las pacientes sospechosas de un embarazo ectópico, pero que no

lo tienen, tendrán una determinación negativa de HCG sérica. Una prueba positiva también puede utilizarse en el diagnóstico. El nivel de HCG se incrementa a diferentes tasas en el embarazo normal y en el ectópico; en el embarazo normal, la HCG será el doble cada 2 días. Una determinación de HCG arriba de 6,000 mUI/ml está casi siempre asociada a un embarazo intrauterino. Cuando el título de HCG está debajo de éste nivel y el ultrasonido no identifica un embarazo intrauterino, la paciente debe tratarse conservadoramente si los títulos de HCG se duplican en 2 días; si el título no se duplica, está indicada una laparoscopia. (1)

Se han efectuado determinaciones de HCG en diversas patologías del embarazo obteniéndose resultados interesantes, como por ejemplo valores bajos en pacientes con aborto inevitable. En pacientes isoinmunizadas, HCG tiene valores normales, pero cuando la enfermedad es más severa como en Hidrops Fetalis, HCG se eleva, y o hace sustancialmente. En la toxemia leve, HCG se eleva, y si ésta elevación es importante, un alto porcentaje presenta óbito fetal. En el embarazo posttérmino, a las 41-42 semanas, los niveles son normales,

pero en pacientes de más de 42 semanas, se observa una disminución de HCG. En la Diabetes, pacientes que han sido manejadas adecuadamente con insulina, los niveles de HCG se mantienen dentro de límites normales, y en las no tratadas se tiende a elevar. En embarazos gemelares, la mitad de las pacientes tienen HCG elevada. Las pacientes con óbito fetal tienen valores normales de HCG en los primeros 10 días de la muerte, posteriormente disminuyen; las pacientes con óbito fetal que son -- diabéticas o isoimmunizadas, tienen valores elevados de HCG. (4)

Se ha observado también que en tejido testicular fetal, incubado con HCG, se incrementa la producción de testosterona. Hay una estrecha relación entre los receptores de HCG/LH del testículo y la producción de testosterona. En el primer y segundo trimestre, la función de testosterona es normal debido al estímulo de HCG; en ananogéfalos en el último trimestre, los genitales externos se atrofian, lo que corrobora que en ésta edad gestacional el principal estímulo es LH. Se ha demostrado que HCG es dos a seis veces más potente que LH para estimular a las células de Leydig. (2,5)

Recientemente se han publicado en la literatura, datos que corroboran lo mencionado anteriormente, correlacionándose el nivel más elevado de HCG sérica a las 8-12 semanas con valores promedio de 53,715 mUI/ml con una disminución a una meseta de 11,806 mUI/ml a partir de las 18 semanas. En líquido amniótico, HCG mostró un patrón similar con un pico de 68,100 mUI/ml a las 8-12 semanas de gestación, disminuyendo desde las 18 semanas a una meseta de 2,000 mUI/ml. Se encontró una correlación significativa entre los niveles de ambos compartimientos. (6)

Se desconoce el papel fisiológico y el metabolismo de HCG en forma integral y parte de - ésto se debe a la escasa información que hay sobre su producción en líquido amniótico.

## OBJETIVOS.

En el presente estudio se pretende caracterizar la producción de la subunidad beta de HCG en líquido amniótico de embarazadas normales estudiadas en el Instituto Nacional de Perinatología, con diferentes edades gestacionales y al momento del parto. Con los valores obtenidos de las concentraciones de la subunidad beta de HCG, se elaborará una curva de ésta, ya que hasta el momento no existe en pacientes mexicanas.

## MATERIAL Y METODOS.

Se colectaron muestras de líquido amniótico de mujeres con embarazo normal (34 pacientes) a partir de la semana 24 de gestación. Estas pacientes eran enviadas para estudio de monitorización materno-fetal, llegando a requerir la punción abdominal para estudio de líquido amniótico y establecer el grado de bienestar fetal. En las etapas finales de la gestación, los líquidos amnióticos se obtuvieron en el momento del trabajo de parto o cuando era necesario efectuar cesárea.

El líquido amniótico se centrifugó a 2.500 rpm para la separación de restos celulares y el meconio; se mantuvo a menos 20°C hasta su estudio. No demostró en ningún caso que existiera algún problema o patología concomitantes.

La gonadotropina coriónica purificada - empleada como preparación de referencia así como para su yodación (7) y el antisuero dirigido contra la conformación de la subunidad beta de HCG - fueron obsequio de la Agencia Nacional de Patente, National Institutes of Health, Beltrande, Maryland, USA. El resto de los reactivos para

radioinmunoanálisis de HCG se obtuvieron del Institute of Bioendocrinology, Inc Montreal, Quebec, Canada.

El sistema de radioinmunoanálisis para la subunidad beta de HCG en suero tiene una sensibilidad máxima de 1.0 ng/ml (mayor de 5.0 mUI/ml). Al efectuarse evaluación de la reacción cruzada dada por el líquido amniótico, se vió que ésta fué mínima o nula, por lo que se establecieron los mismos niveles de sensibilidad en suero. La potencia biológica de la preparación de HCG purificada fué de 13,500 UI/ml según el segundo estándar de referencia internacional de HCG. (8)

Los coeficientes de variación intra y extraensayo fueron inferiores al 10.0%. El análisis estadístico de los resultados se hizo de acuerdo a Snedecor y Cochran. (9)

## RESULTADOS.

El promedio y la desviación estándar de los valores obtenidos se encuentra resumido en la tabla 1. Se puede observar que los valores más elevados de la subunidad beta se registraron en las semanas más tempranas de la gestación, particularmente entre las semanas 26 y 27. Más adelante se registró un descenso progresivo y sostenido que se continúa hasta el término de la gestación, como puede observarse en la figura 1. No se observaron mayores modificaciones.

Los niveles de interacción del líquido amniótico con el antisuero anti-HCG produjeron una inhibición de la fijación de I-125 por arriba del rango de 92%. Un hallazgo interesante fué que la curva de decaimiento de HCG fué extraordinariamente sensible a partir de la semana 34, fenómeno que se contrapone sustancialmente a los valores reportados en plasma.

TABLA 1. Valores de HCG en líquido amniótico (mUI/ml).

<u>Edad gestacional (semanas)</u>	<u>X</u>	<u>SD</u>
24-25	195.5	22.6
26-27	340.0	60.0
28-29	-----	----
30-31	208.7	85.7
32-33	228.0	105.5
34-35	162.7	46.6
36-37	125.0	79.1
38-39	77.1	47.1
40-41	66.0	32.8
42-43	24.6	9.8

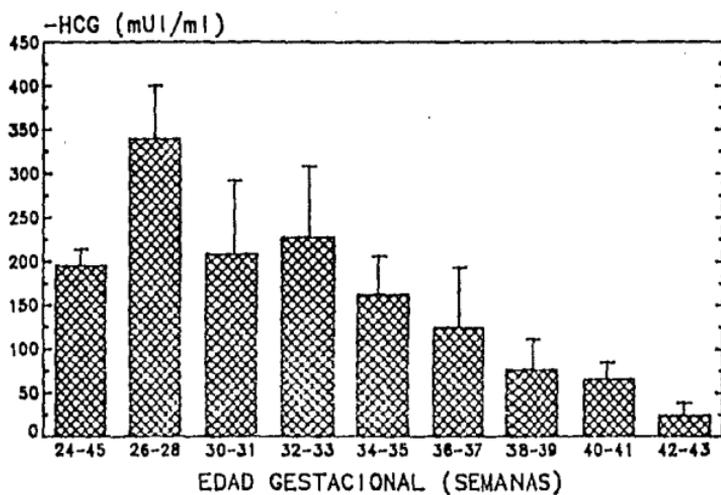


Fig. 1

CONCENTRACION DE SUBUNIDAD BETA DE HCG  
LIQUIDO AMNIOTICO

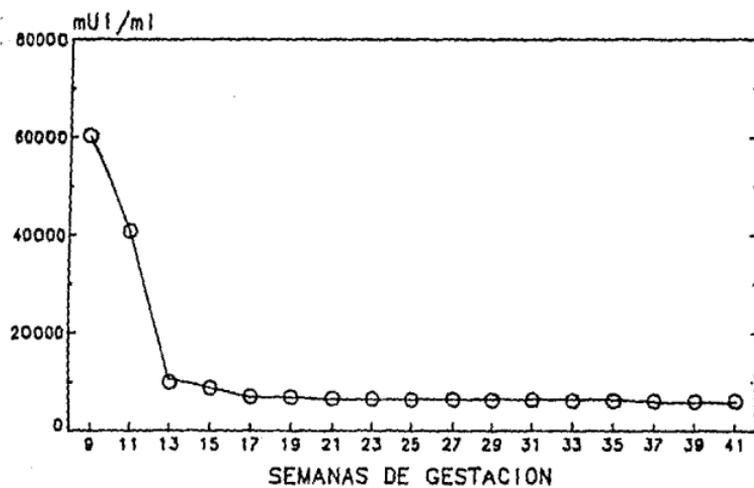


Fig. 2

## DISCUSION.

Se puede observar en el presente estudio, que los niveles de la subunidad beta de HCG fueron más elevados mientras más temprano era el embarazo, obteniéndose valores de 340.0 mUI/ml entre las semanas 26 y 27, siendo éste valor el más elevado, para posteriormente iniciar un descenso progresivo y sostenido en dichos niveles, éste descenso no se observó de una manera brusca como se reporta por otros autores, Kletzky reportó una curva de donde denota un descenso de 62,500 mUI/ml de la semana 9, hasta valores de 10,000 mUI/m 4 semanas más tarde, como se observa en la figura 2. Esta disminución tan brusca no tiene hasta el momento una causa aparente, pero es posible que sea debido a que la vida media de HCG es de 2 horas, como se ha observado en neonatos.

Es importante establecer una curva o una caracterización de la subunidad beta de HCG en líquido amniótico en pacientes normales, pues como se mencionó anteriormente, hay diversas patologías en las que resulta alterado éste parámetro, habiendo hasta el momento sólo un reporte en la -

literatura acerca de ésta alteración, en el año de 1974, no efectuándose posteriormente ningún otro estudio que nos orientara más hacia el beneficio que pudiera aportar para poder ayudar en el diagnóstico de bienestar fetal, pues como podemos inferir, la subunidad beta de HCG en líquido amniótico es un reflejo de lo que circula en el feto, además de lo ya mencionado en cuanto a que la principal fuente de ésta hormona es el sinciotrofoblasto y así mismo nos hablaría del estado funcional de éste tejido.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Speroff L, Glass R, Kase N. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Third Edition. Pag 285. Williams and Wilkins, 1983. - U.S.A.
- 2.- Huhtaniemi I, Korenbrot C, Jaffe R. HCG binding and stimulation of testosterone biosynthesis in the human fetal testis. J Clin Endocrinol Metab. 44:963, 1977.
- 3.- Crosignani P, Nencioni T, Brambati B. Concentration of chorionic gonadotrophin and chorionic somatomatotrophin in maternal serum, amniotic fluid and cord blood serum ant term. J Obstet Gynecol Br Comm 79:122, 1972.
- 4.- Crosignani P, Trojsi T, Atanasio A, Finzi L. Value of HCG measurement in clinical practice. J Obstet Gynecol 44:673, 1974.
- 5.- Clements J, Reyes F, Winter D, Faiman C. Studies on human sexual development. III. Fetal-pituitary and serum, an amniotic fluid concentrations of LH, CG and FSH. J Clin Endocrinol Metab 42:9, 1976.
- 6.- Klatzky O, Rossman F, Bertolli S, Platt L, Mitchell D. Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 151:878, - 1985.

- 7.- Greenwood F, Winter W, Glover J. The preparation of  $^{131}\text{I}$  labeled human growth hormone of high specific radioactivity. *Biochem J* 89:114, 1974.
- 8.- Lawet JP, Harman SM, Nisela BC, Rass GT, Birben S, Canfield R. Follicle stimulating activity of human chorionic gonadotropin: effect of dissociation and recombination of subunits. - *Endocrinology* 99:1126, 1976.
- 9.- Snedecor GW, Cochran W. *Statistical Methods*. Amer. The Iowa University. pag 91, 1974.