

## VALORES DE LA GONADOTROFINA CORIONICA EN EL EMBARAZO NORMAL

DR. WASHINGTON RODRIGUEZ GUTIERREZ

Laboratorios Clínicos, Sección Endocrinología, Facultad de Medicina, U.N.M.S.M.

Tiene utilidad diagnóstica bien establecida en obstetricia, la valoración de la gonadotrofina coriónica humana (GCH) en los fluidos corporales de la mujer gestante, bien sea por métodos serológicos o, aprovechando su actividad biológica.

Las mediciones por técnicas inmunológicas de la GCH, introducidas por WIDE y GEMZELL en 1960 (1), basadas en la reacción del sistema antígeno GCH-anticuerpo específico, no sólo han permitido desarrollar pruebas diagnósticas, sino también realizar determinaciones cuantitativas en suero y orina.

El presente reporte tiene por finalidad establecer los valores medios y límites de confianza para la GCH, hallados en mujeres de nuestra población con gestación normal.

### MATERIAL Y METODOS

Se tomaron muestras a 425 mujeres con embarazo normal, ubicadas indistintamente en cualquier semana de gestación y cuyas edades fluctuaban entre 16 y 43 años, que concurrían a nuestros laboratorios, al Hospital Maternidad de Lima y Centros de Salud San Martín de Porras y San Sebastián del área metropolitana de Lima en los años 1965, 1966 y primer trimestre de 1967.

El diagnóstico correcto del embarazo se estableció por el examen clínico y prueba biológica del Bufo Spinulosus (2) y cada caso, fue seguido individualmente hasta la fase del postparto, para confirmar el diagnóstico de normalidad.

**Colección de muestras.**—Se trabajaron muestras de orina de 24 horas, colectadas en frascos bien limpios y secos y guardando una alícuota

bajo congelación, cuando no se procesaban de inmediato. Se hicieron en total 554 determinaciones por duplicado y en algunos casos, se tomaron muestras seriadas. Cuando hubo necesidad de trabajar con orinas matutinas, éstas se tomaron como parte del volumen que se juntaba en 24 horas, separando una alícuota de 5 mil.

**Método inmunológico.**—Hemos seguido la técnica de hemaglutinación y su inhibición descrita por WIDE (3), con las modificaciones introducidas en nuestros laboratorios (4), para su cuantificación.

Adicionalmente, el antisuero de conejo usado, se preparó con gonadotrofina coriónica humana (de: Mann Research Lab. Inc. N.Y., USA.) y coadyuvante de Freund. El producto fue liofilizado (por: Carlo Erba) y se utilizó diluido con título de 1/1000. Se puso especial énfasis en el procedimiento de absorción del antisuero, aumentando su especificidad, en razón a la observación comprobada por HAMASHIGE y col. (5) mediante inmunolectroforesis, sobre la presencia de impurezas en preparados comerciales de GCH, sin actividad gonadotrófica, pero capaces de actuar como antígenos de interferencia, dando lugar a la formación de otros tantos anticuerpos extraños, sin la calidad inmunológica de la GCH. Basados en estos hallazgos, nosotros hemos absorbido el antisuero, añadiendo un extracto desecado de orina, correspondiente a una colección de 24 horas de hombre normal y que se obtuvo por el método de caolín-acetona descrito por ALBERT (6).

## RESULTADOS

En la **Figura 1**, se representan, a escala logarítmica, los valores individuales de la GCH en 553 muestras urinarias de 24 horas, hallados en 425 gestantes normales, durante el lapso de 27 meses. El tiempo de gestación se indica en la línea de las abscisas, desde la 5ª a 40ª ó 41ª semanas.

La curva de los valores medios, se ha graficado con una línea continua en base a las cifras tabuladas en el **cuadro N° 1**, donde se logró reunir los niveles urinarios semanales, de distribución aparentemente uniforme.

Se ha procurado establecer el rango normal para la excreción urinaria de la GCH, con un límite de confianza del 95%, reuniendo en 7 grupos todas las determinaciones inmunológicas de nuestros casos, incluyendo la fase del parto. El **cuadro N° 2**, fija los límites superior e inferior de error fiducial ( $P = 0.05$ ), que se representa en la Fig. 1, por líneas discontinuas.

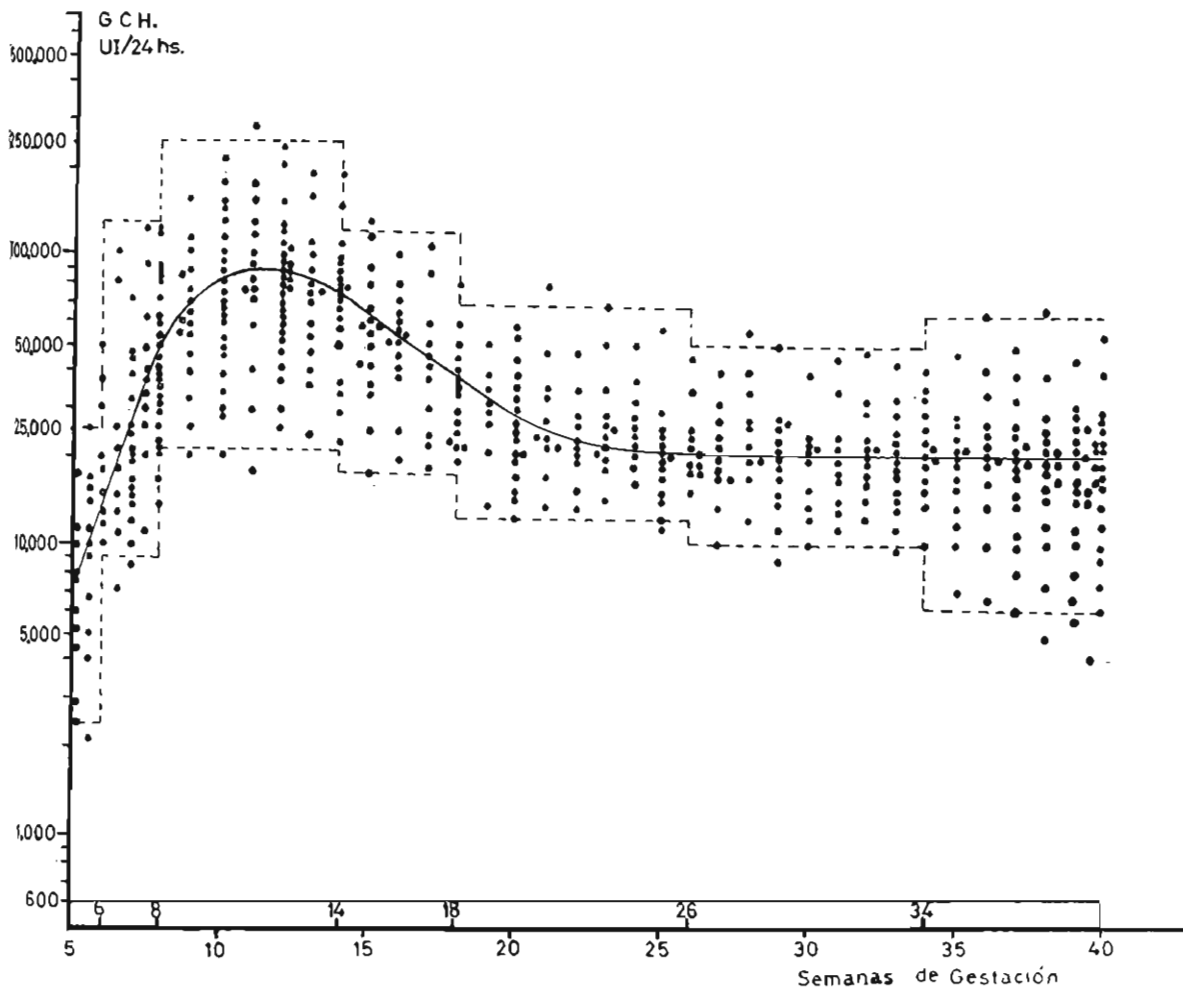


FIG. 1. Actividad inmunológica de la GCH. en 553 colecciones urinarias de 24 hs., pertenecientes a 425 gestantes normales. Los puntos representan los valores individuales, la línea continua los valores medios y el rango normal entre líneas discontinuas que indican los límites de error fiducial ( $P < 0.05$ ).

CUADRO N° 1

Valores medios de la GCH (UI/24 hs.), en 14 grupos seriados que abarcan las 40 semanas de gestación normal.

GESTACION (Semanas)	CASOS N°	MEDIA $\pm$ E.S.	Valores de P
5	10	7,600 $\pm$ 1,472	
7	17	25,400 $\pm$ 3,971	<.001
8	25	50,500 $\pm$ 6,189	<.001
10	23	84,800 $\pm$ 10,944	<.05
12	28	90,200 $\pm$ 9,434	>.2
14	19	78,000 $\pm$ 8,776	>.2
16	12	56,000 $\pm$ 6,460	<.05
18	14	37,500 $\pm$ 4,378	<.05
20	17	29,000 $\pm$ 3,489	>.1
22	11	25,000 $\pm$ 3,121	>.2
25	14	23,000 $\pm$ 3,167	>.2
30	10	21,000 $\pm$ 2,761	>.2
35	14	21,100 $\pm$ 2,801	>.2
40	20	21,500 $\pm$ 3,114	>.2

Las concentraciones de la GCH en las muestras de orina, valoradas por su actividad inmunológica, exhiben un curso bifásico, alcanzando aumentos rápidos y francamente significativos ( $P < 0.001$ ) desde la 5ª a la 8ª semana de gestación, con un pico alrededor de 90,000 UI/día para los valores medios entre la 10ª y 12ª semana. Después sigue una declinación gradual, comparativamente significativa de la 16ª a la 18ª semana ( $P < 0.05$ ), para luego llegar a las cifras menores de 30,000 UI/24 hs. durante la 20ª semana y de 21,000 UI/24 hs., en las 10 semanas que anteceden al parto.

En las 6 últimas semanas se observan variaciones ostensibles, en las cantidades individuales excretadas de GCH, comparando con otra fase de la gestación.

Los resultados de las mediciones seriadas de la GCH, en 16 gestantes normales, se combinan en la **Figura N° 2**, sumando un total de 97 colecciones urinarias de 24 horas. La ubicación de los valores, en relación a la curva normal promedio, se ha realizado tomando en cuenta la referencia menstrual, el examen clínico y la fecha de parto. Las muestras de un mis-

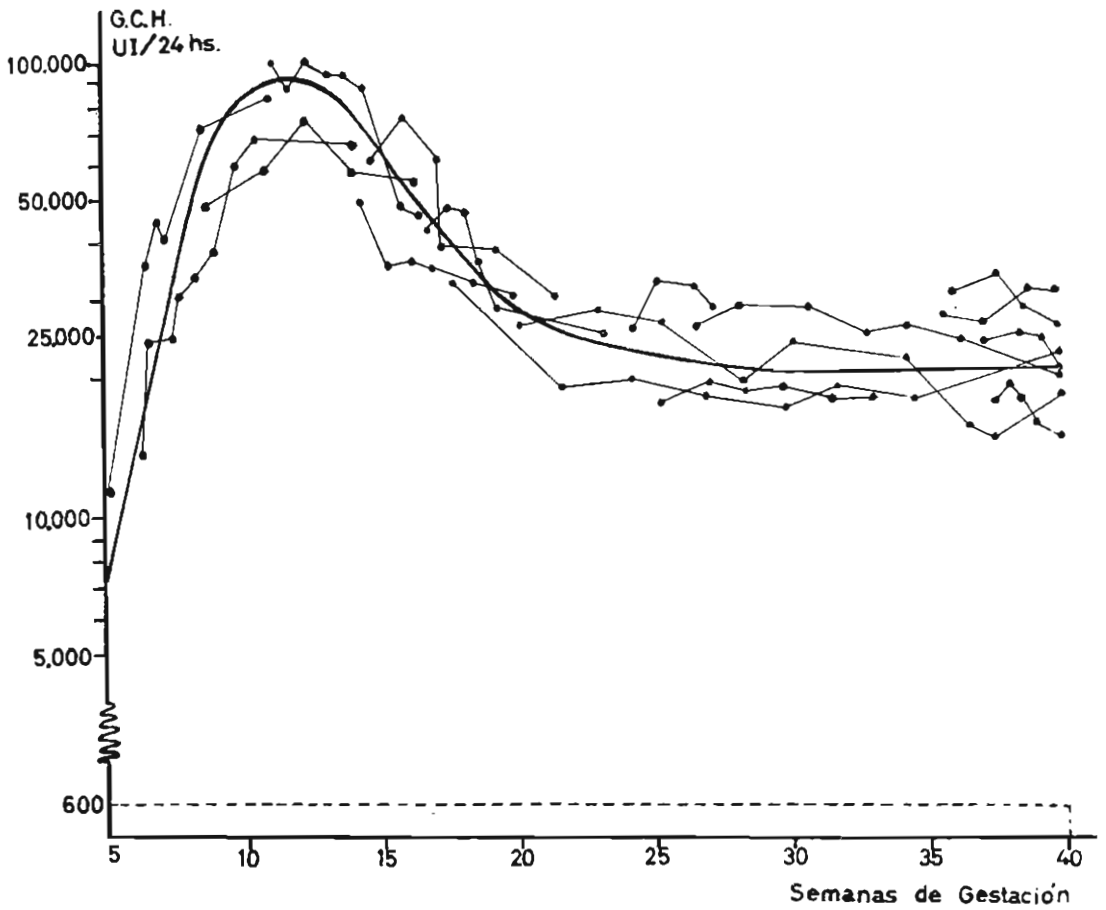


FIG. 2. Determinaciones inmunológicas seriadas de la GCH. urinaria en 16 gestantes normales. La línea continua representa los valores medios.

CUADRO N° 2

Valores de la GCH, en términos de actividad inmunológica, reunidos en 7 grupos para establecer los rangos de normalidad, aplicables a nuestras 553 determinaciones urinarias.

TIEMPO DE GESTACION (Semanas)	CASOS (N° total)	LIMITE DE ERROR FIDUCIAL (P = 0.05) (UI/día)
< 6	22	$2.5 \times 10^3$ — $2.5 \times 10^4$
6 - 8	70	$9.0 \times 10^3$ — $1.3 \times 10^5$
8.1 - 14	117	$2.1 \times 10^4$ — $2.5 \times 10^5$
14.1 - 18	56	$1.8 \times 10^4$ — $1.2 \times 10^5$
18.1 - 26	94	$1.2 \times 10^4$ — $7.0 \times 10^4$
26.1 - 34	93	$1.0 \times 10^4$ — $5.0 \times 10^4$
34.1 - 40	101	$6.0 \times 10^3$ — $6.0 \times 10^4$

mo caso, se analizaron simultáneamente en el mismo experimento. En una gestante normal, se obtuvo una reacción "falso-negativa" en el primer examen de la 5ª semana, 10 días después otra muestra presentó actividad inmunológica de 13,000 UI/día, que aumentó en 8 colecciones posteriores. La observación de las curvas obtenidas en los 16 casos, permite establecer una tendencia general, a seguir los valores medios, con cifras máximas comparativamente bien definidas en el primer trimestre y disminución subsiguiente en la segunda mitad de la gestación.

Se ha realizado un estudio comparativo entre alícuotas urinarias matutinas y colecciones de 24 horas, para investigar la utilidad de la primera orina de la mañana y expresar los resultados en UI/L. Se procesó un total de 18 muestras en 3 gestantes, separando 5 ml. de la orina matutina correspondiente a una misma colección de 24 horas y con volúmenes urinarios de 1.5 litros/día. La medición de la actividad inmunológica se expresó como excreción de GCH/L y GCH/24 hs.; cuyos resultados se presentan en la **Figura N° 3**, y dentro de los límites de error fiducial (P = 0.05) antes fijados, de acuerdo al tiempo de gestación. La correlación entre los valores obtenidos de cada muestra, tanto para la orina matutina y la colección de 24 horas, permiten establecer que las cantidades calculadas de GCH fueron similares, dando validez cuantitativa a la orina matutina.

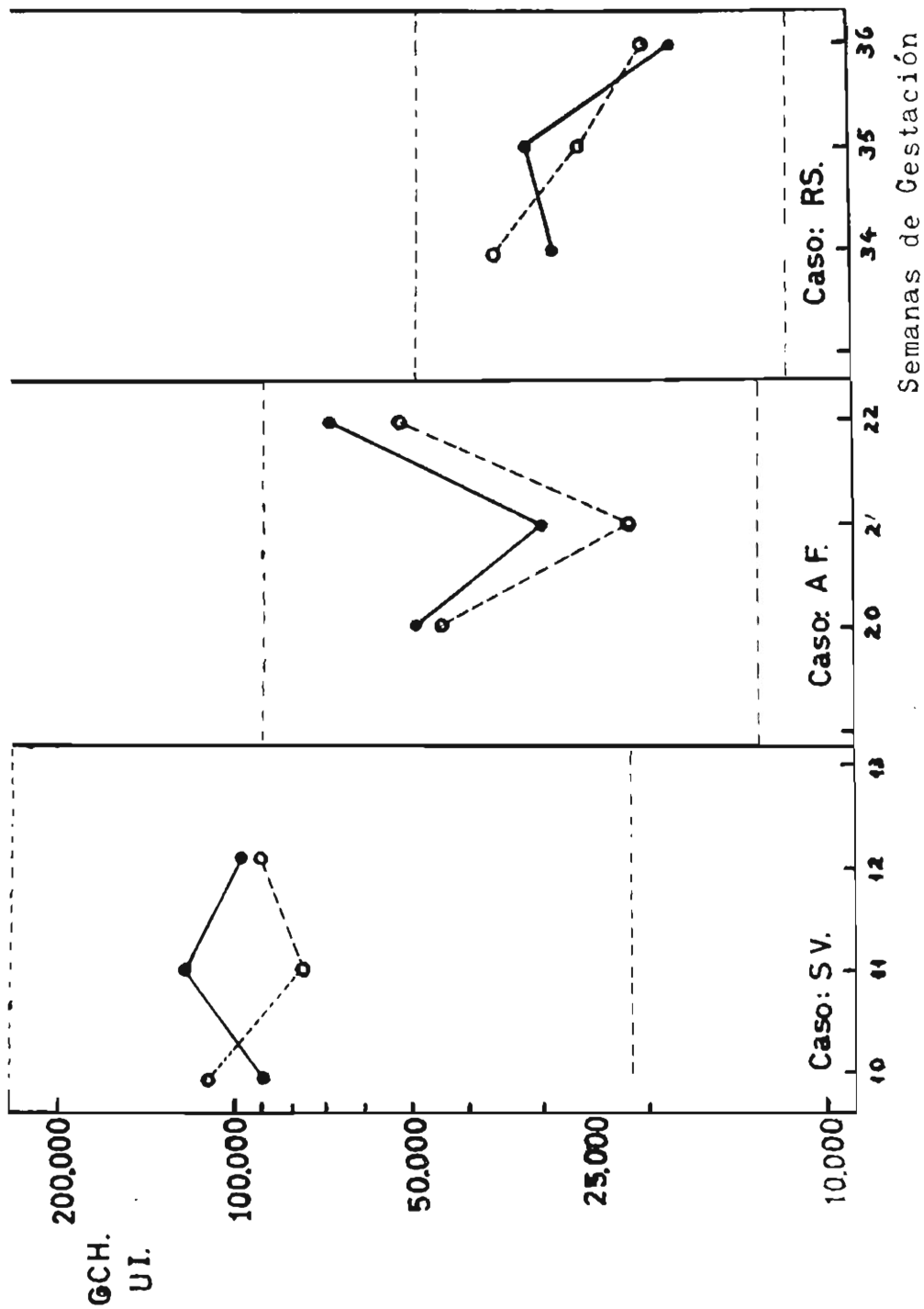


FIG. 3. Actividad inmunoquímica de la GCH en 3 gestantes normales, comparando los valores expresados por litro (línea continua), para muestras de orina matutina, y por volumen de 24 horas (línea discontinua).

## COMENTARIO

El estudio inmunológico de la GCH realizado en un total de 554 muestras urinarias, por la técnica de la hemaglutinación y su inhibición, ha permitido, no sólo establecer el diagnóstico de gestación con una exactitud del 99.8%, sino también cuantificar la GCH, resultando superior a las pruebas biológicas usadas con este fin.

Ha mostrado particular importancia, la medición de los niveles urinarios en colecciones de 24 horas, que según DELFS (7) tiene significación cuantitativa para comparar resultados, en razón a las francas variaciones temporarias en la excreción renal de la GCH. Con todo, las determinaciones seriadas en orinas matutinas y expresadas en UI/L, en 3 de nuestros casos, arrojaron valores similares a las cifras reportadas en UI/24 horas, hecho que puede tener aplicación clínica en ocasiones donde resulta difícil o impracticable realizar colecciones urinarias adecuadas de 24 horas.

La configuración de la curva urinaria de la GCH durante toda la gestación y medida por su actividad inmunológica, presenta un curso bifásico, con elevaciones máximas en el primer trimestre, en forma similar a los hallazgos realizados con métodos biológicos, especialmente por Albert y Berson (8). La tendencia general seguida por nuestra curva excretoria de la GCH es semejante a la descrita por Wide (3), aunque a niveles discretamente inferiores, divergencia que puede hallarse influenciada por factores propios de nuestra población, o sino, dependientes de factores inespecíficos en el desarrollo de la técnica inmunológica.

Apreciando nuestros resultados podemos establecer, en un primer intento y con sentido práctico, los valores normales de la GCH/24 hs. de acuerdo con el tiempo de gestación, en: menores a 20,000 UI, antes de la 6ª semana de gestación; menores a 100,000 UI antes de la 8ª semana; de 20,000 a 250,000 UI entre la 8ª a 14ª semana, con una media de 90,000 UI/24 hs. y disminución subsiguiente alcanzando cifras menores a 50,000 UI/24 hs. en la segunda mitad de la gestación con una media de 21,000 UI después de la 26ª semana hasta la fecha del parto.

Sobre papel semilogarítmico, puede graficarse con mayor exactitud, los valores medios descritos en el Cuadro N° 1, desde la 5ª a 40ª semana de gestación y para el rango normal, los límites superior e inferior se indican en el Cuadro 2, correspondientes al error fiducial ( $P = 0.05$ ). Con el reporte de dichos valores nos parece haber cumplido los fines que nos habíamos fijado al escribir la presente comunicación.



Conclusiones más definidas, requieren un estudio longitudinal ulterior. En nuestros rangos pueden interpolarse las mediciones inmunológicas que se hagan, sin olvidar que puede influir en su interpretación no sólo un informe inadecuado de la historia menstrual, sino también, las variaciones que se dan en los intervalos de tiempo entre la última regla y el momento de la fertilización, aparte de los factores individuales relacionados con el desarrollo y producción hormonal del citotrofoblasto placentario.

### RESUMEN

Se han realizado mediciones cuantitativas de la GCH, en base a su actividad inmunológica por la técnica de inhibición de la hemaglutinación, en 553 colecciones urinarias de 24 horas, pertenecientes a 425 gestantes normales.

Los valores de la GCH, presentaron un curso bifásico con francos aumentos antes de la 8ª semana de gestación, un pico alrededor de 90,000 UI/día para los valores medios entre la 10ª y 12ª semana, seguido de una disminución gradual que alcanzó alrededor de 30,000 UI/día durante la 20ª semana y de 21,000 UI/día después de la 30ª semana hasta la fecha del parto. Similar tendencia se presentó en 16 casos, donde se obtuvieron mediciones seriadas de la GCH urinaria.

En dos tablas se han fijado la curva de los valores medios y los límites de error fiducial ( $P = 0.05$ ) aplicables a nuestros casos.

Finalmente, por un estudio comparativo, entre alícuotas urinarias matutinas y colecciones de 24 horas, tomando muestras en serie a 3 gestantes normales, se observó la similitud de resultados en ambos casos, para la excreción urinaria de la GCH, lo que puede resultar útil en la práctica clínica, ante la posibilidad de interpretar indistintamente ambos valores, en casos donde resulta difícil o impracticable realizar colecciones urinarias de 24 horas.

### SUMMARY

The excretion of human chorionic gonadotrophin (HCG) has been measured during normal pregnancy by using the hemmaglutination technique of Wide and Gemzell. A total of 553 24 hr. urine collections were obtained from 425 pregnant women. The mean values for HCG presented a biphasic curve with a peak of 90,000 i.u. for the weeks 10-12th., decreasing then gradually

to a value of 30.000 and 21.000 i.u. in the 20th. and 30th. week respectively. A comparative study between the quantification of HCG in 24 hr. urine collections and the morning sample calculated as an aliquot of one liter of urine did not show differences.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.—WIDE, L. and GEMZELL, C.A.: An immunological pregnancy test, *Acta endocr. (Kbh.)* 35 : 261,267, 1960.
- 2.—RODRIGUEZ, G.W.: Valoración de la dosis efectiva media y sensibilidad estacional en el bufo *Spinulosus*, standard internacional de gonadotropina coriónica, *Rev. Ginecol. y Obst.* 8 : 99-106, 1962.
- 3.—WIDE, L.: An immunological method for the assay of human chorionic gonadotrophin, *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 70, 1962.
- 4.—RODRIGUEZ, G.W.: La gonadotropina coriónica: su determinación inmunológica, *Rev. Soc. Per. Endocrinología* 2 : 48-66, 1965.
- 5.—HAMASHIGE, S. and ARQUILLA, E.R.: Immunologic and biologic study of human chorionic gonadotrophin, *J. Clin. Invest.* 43 : 1163-1174, 1964.
- 6.—ALBERT, A. and BERSON, J.: A clinical bio-assay for chorionic gonadotrophin, *J. Clin. Endocrinol.* 11 : 1956.
- 7.—DELFS, E.: Quantitative chorionic gonadotrophin; prognostic value in hydatidiform mole an chorionepithelioma, *Obstet. Gynec.* 9 : 1-24, 1957.
- 8.—ALBERT, A.: III Pituitary hormones; human urinary gonadotrophin, *Rec. Progr. Hormone Res.* 12 : 227-296, 805-820, 1951.