

NIVELES GONADOTROFICOS EN SUERO EN LA GESTACION NORMAL Y EN ALGUNOS ESTADOS PATOLOGICOS

LUIS FERNÁNDEZ CANO * ALFREDO LARRAÑAGA L. *

I. INTRODUCCIÓN

DESDE que Galli-Mainini (1) y Burgos y Mancine (2), demostraron que la gonadotrofina de origen coriónico producía desprendimiento de espermatozoides en el sapo, se contó con un elemento sencillo en la práctica y gran auxiliar clínico, no sólo para el diagnóstico precoz del embarazo, sino que su aplicación para la determinación cuantitativa de esta hormona en los líquidos orgánicos resultó de gran valor para el diagnóstico diferencial de cuadros patológicos, caracterizados por trastornos en la implantación y constitución del corion, así como en aquellos cuadros en que en ausencia de gestación, tejidos de origen coriónico mantienen un alto nivel de gonadotrofina.

Los resultados obtenidos, la sencillez de la técnica, el bajo costo de adquisición y mantenimiento del animal experimental, me permite afirmar que esta prueba es un importante auxiliar en la práctica.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha empleado el test de Galli-Mainini adaptado para determinaciones cuantitativas, siguiendo los lineamientos generales establecidos por Sirjean (3) y basándose en el equivalente de Unidad Sapo igual a 10 unidades internacionales, según San Martín y Zorrilla (4).

La variedad de sapo empleada fué el *Bufus Espinelosus Limensis*, cuyo peso fluctuó entre 100-150 grs., procedentes del valle de Lima y mantenidos en cautiverio un tiempo no menor de 8 días antes de su empleo. Las lecturas se efectuaron hasta las 24 horas.

Se emplearon diluciones crecientes y fraccionadas de suero sanguíneo hasta llegar a respuesta positiva.

MATERIAL

A. Embarazo normal.

Se realizaron 10 determinaciones en cada mes de la gestación, en gestantes aparentemente normales y en condiciones habituales de vida, tomándose en cuenta para la determinación del tiempo de gestación el tiempo de amenorrea y el examen ginecológico.

B. Puerperio.

Se obtuvo 10 muestras en mujeres en el 2º día de puerperio.

* Del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; Lima, Perú.

C. *Embarazo ectópico (Nota).*

Se investigaron 3 casos de embarazo ectópico, confirmándose posteriormente el diagnóstico en el acto operatorio.

D. *Mola hidatidiforme.*

Se estudiaron 4 casos de mola hidatidiforme, obteniéndose la muestra ante la presunción clínica de cuadro, confirmándose el diagnóstico por el estudio anatómo-patológico de la pieza posteriormente, una vez producido el aborto molar.

E. *Corioepitelioma.*

Se estudió un caso de corioepitelioma con confirmación posterior histo-patológica.

III. RESULTADOS OBTENIDOS

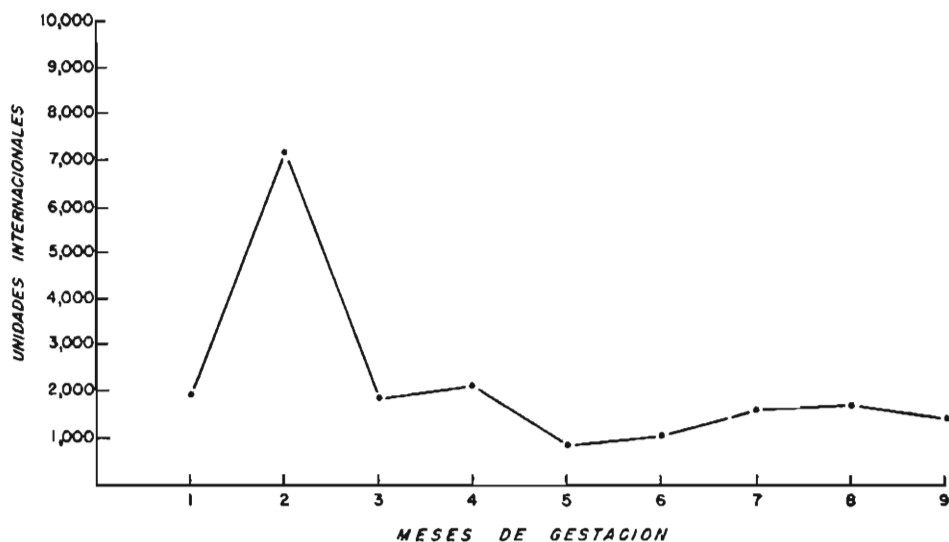
A. *Embarazo normal.*

Los resultados obtenidos y sus constantes estadísticas para cada mes de gestación son las siguientes:

1) Determinación de gonadotrofina coriónica en 10 gest. de 1 mes

	Media	E. S. de Media	Desv. St.	E. S. de Desv. S.	C. V. %	Vcl.Ext.
	1,971 + —	460.93	1,382.80 + —	326.13	70.15	666 UI 5,714 UI
	Gonad. cor. por 100 cc. de suero					
2) 2º m.	7,123.40 + —	1,092.08	3,276.23 + —	772.69	45.99	2,666 13,333
3) 3º m.	1,871.10 + —	449.51	1,348.53 + —	318.05	72.07	1,000 5,714
4) 4º m.	2,104.30 + —	459.70	1,379.11 + —	325.26	65.53	666 5,714
5) 5º m.	866.1 + —	101.88	305.65 + —	72.09	35.29	666 1,333
6) 6º m.	1,012.9 + —	107.44	322.33 + —	76.02	31.81	666 1,333
7) 7º m.	1,599.5 + —	247.44	742.31 + —	175.07	46.41	666 2,666
8) 8º m.	1,704.3 + —	482.19	1,446.58 + —	341.17	84.88	666 5,714
9) 9º m.	1,399.5 + —	232.00	696.00 + —	164.15	49.73	666 2,666

NIVELES GONADOTROFICOS EN SUERO, EN LA GESTACION NORMAL, EXPRESADOS EN U.I.*100



CUADRO 1

En el Cuadro N° 1 se representa gráficamente la excreción promedio durante los 9 meses de embarazo.

En las púérperas estudiadas no se encontró gonadotrofina coriónica dosable por este método.

B. Embarazo Ectópico.

Los resultados obtenidos en cada caso son los siguientes:

- 1) 666 U.I. por 100 cc. de suero.
- 2) 444 U.I. por 100 cc. de suero.
- 3) 2,666 U.I. por 100 cc. de suero.

En el cuadro N°2 se representan los resultados obtenidos en relación con la cifra del embarazo normal y el tiempo de amenorrea.

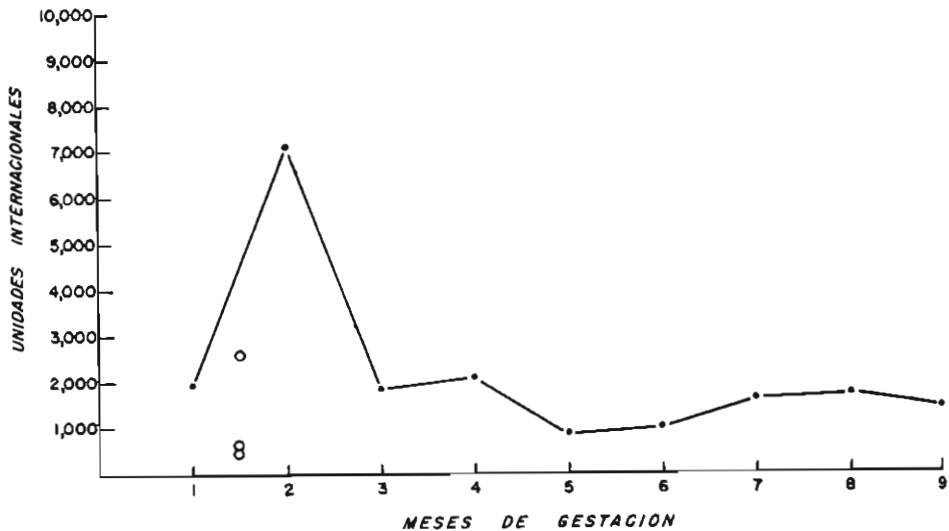
C. Mola Hidatidiforme.

Los resultados obtenidos en cada caso son los siguientes:

- 1) 26,666 U.I. por 100 cc. de suero.
- 2) 26,666 U.I. por 100 cc. de suero.
- 3) 5,714 U.I. por 100 cc. de suero.
- 4) 111,111 U.I. por 100 cc. de suero.

En el cuadro N° 3 se representan los resultados obtenidos en relación con la cifra del embarazo normal y el tiempo de amenorrea.

NIVELES GONADOTROFICOS EN SUERO, EN 3 CASOS DE EMBARAZO ECTOPICO



CUADRO 2

D.—*Corioepitelioma*.

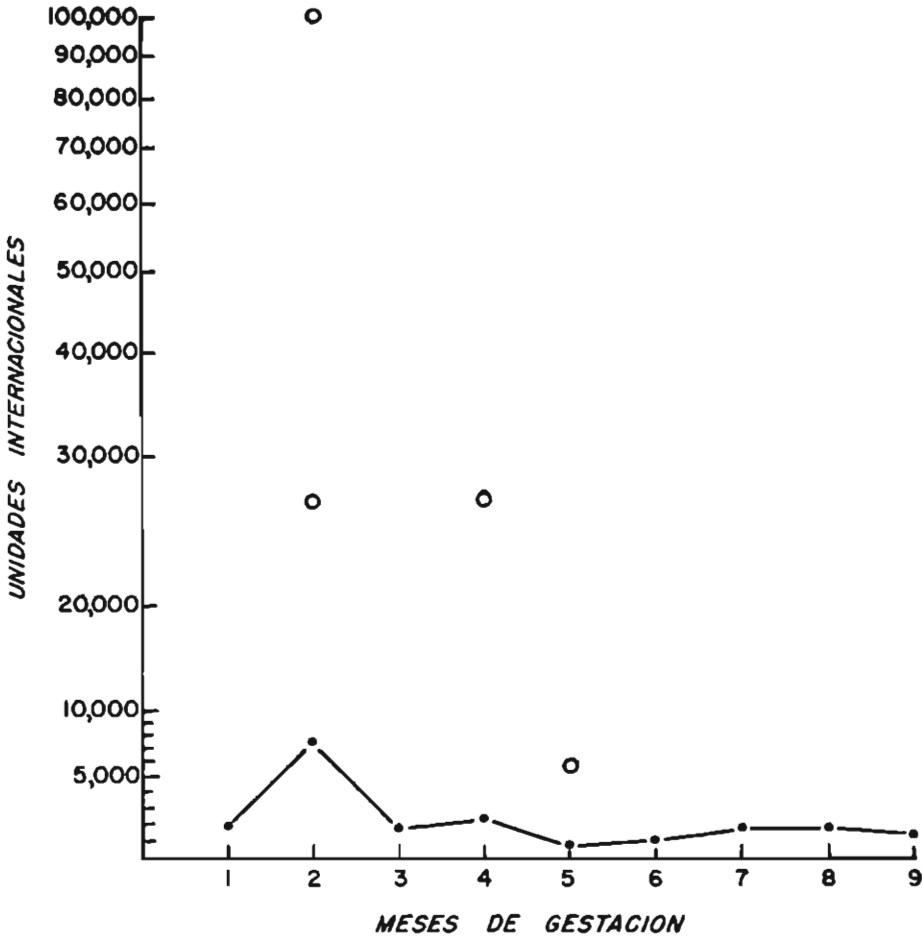
En 4 determinaciones de gonadotropina coriónica en el curso evolutivo de un corioepitelioma confirmado por el examen histopatológico, se obtienen cifras negativas que se positivizan 7 días antes de la intervención quirúrgica, persistiendo tenores crecientes de gonadotropina coriónica hasta el momento de redacción.

IV. INTERPRETACIÓN

Las determinaciones se realizaron en suero sanguíneo por la dificultad que existe en la recolección de orina de 24 horas en los estados funcionales y patológicos estudiados, manera práctica en que se puede sortear factores error relacionados con la diuresis.

Los resultados obtenidos coinciden con los Riviere, Jaubert, Seiglan, Boutareaud (5), Bruner (6) Haskins y Sherman (7) Smith, Albert y Randall (8) en afirmar que los niveles ganadotróficos en el embarazo presentan su valor más alto en el segundo mes de la gestación, descendiendo luego bruscamente, para permanecer más o menos constante hasta el término de ésta. Si bien es cierto que los resultados obtenidos arrojan cifras divergentes a las obtenidas por otros autores, (9) (10) puede explicarse ésta en los diferentes equivalentes para la determinación de la Unidad Sapo ocasionada por el empleo de diferentes preparados hormonales y distintas variedades de animal experimental. Así, Burgos y Mancione (11) encuentran que la Unidad Sapo

**NIVELES GONADOTROFICOS EN SUERO,
EN 4 CASOS DE MOLA HIDATIDIFORME**



CUADRO 3

equivale a 20 U.I., Haskins y Sherman (12) a 35 U.I., Galli-Mainini (13) a 40 U.I., Burgos y Ladman (14) a 25 U.I. He preferido tomar el patrón establecido por San Martín y Zorrilla por haber empleado la misma variedad animal experimental, (Unidad Sapo equivale a 10 U).

En las determinaciones hechas a las 48 horas de puerperio normal no se encontraron cifras dosables de gonadotrofina por este método, coincidiendo con los hallazgos de Jhonson, Albert y Wilson (15), Pigeaud, Vincent, Edels-

tein y Cottin (16), quienes encuentran que la gonadotrofina desaparece precozmente en suero una vez producido el alumbramiento.

Embarazo ectópico.

Los tenores gonadotróficos encontrados en el embarazo ectópico se hallaron inferiores a sus correspondientes en el embarazo normal, presumiblemente debido a la implantación placentaria aberrante. Bonilla y Salvatierra (17), confirman estos hallazgos al encontrar tenores bajos de gonadotrofina, cuando no ausentes, en los 15 embarazos ectópicos estudiados por ellos.

Mola hidatidiforme.

En los casos de mola hidatidiforme que me ha tocado estudiar, he encontrado cifras muy por encima de las correspondientes a la gestación normal, en relación con el tiempo de amenorrea. Bonilla, Galbis, Monmeneau, Salvatierra y Torres (18), encuentran casos de mola cuyos niveles corresponden a los de una gestación normal. La divergencia con estos autores puedo atribuirla al reducido número de casos que me ha sido posible estudiar.

Corioepitelioma.

Se realizó el estudio de los niveles gonadotrópicos séricos en un caso de corioepitelioma. Se realizaron 4 determinaciones cuantitativas de gonadotrofina coriónica en suero, espaciadas una de otra por intervalos de una semana (ante la presunción clínica de corioepitelioma), no encontrándose cantidades dosables por ese método. Tres pruebas de Galli-Mainini en orina, en orina, intercaladas entre las determinaciones cuantitativas dieron resultados negativos. 7 días antes de la intervención quirúrgica a que fué sometida la paciente, se encuentra una determinación cuantitativa positiva: 500 U.I. por 100 cc. de suero. La enferma es sometida al acto operatorio y el estudio anatómo-patológico del útero demuestra la presencia de un corioepitelioma. 9 días después de la intervención en una determinación se halla 5,714 U.I. por 100 cc. de suero. A los 15 días se halla 13.333 U.I. por 100 cc. de suero y a los 23 días 26,666 U.I. por 100 cc. de suero, hallándose la enferma en aparente buen estado general hasta el momento en que se escriben estas líneas. Estas observaciones coinciden con las de Trompson, Gross y Straus (19), quienes encuentran un caso confirmado de corioepitelioma con pruebas negativas en un principio y que luego se hacen positivas. A continuación transcribo algunas citas que tratan de explicar por qué en un momento dado las pruebas biológicas pueden ser negativas en el curso evolutivo de un corioepitelioma.

Para Durburg (20), se debe a trombosis de los vasos maternos, Donato (21) opina que el efecto destructivo de las células trofoblásticas malignas en los tejidos adyacentes impide el ingreso de la hormona trofoblástica a la circulación materna, Silvestre L. Sala (22) lo atribuye a que el nódulo sea pequeño, la placenta hipoactiva y que la insuficiente absorción de gonadotrofina coriónica se deba al espesor de tejido conectivo peritumoral, o en su defecto a necrobiosis del núcleo. Finalmente, Thompson, Gross y Straus (19)

tratan de explicar esta situación paradójal, diciendo que las pruebas biológicas negativas hayan coincidido con la fase de transición del tumor benigno a maligno. 2. Que se deba a una falla del tumor para excretar gonadotrofina. 3. Insuficiente cantidad de tejido tumoral, de tal manera que la producción de gonadotrofina sea exigua. 4. A la presencia de una sustancia inhibidora que temporalmente fuera elaborada y que interfiriera en los resultados de las pruebas biológicas. 5. Que la hormona fuera rápidamente inactivada o destruida de tal manera que la cantidad excretada fuera ínfima.

Para terminar, la presencia de gonadotrofina en suero después de la extirpación de corioepitelioma, se puede atribuir a la invasión de elemento trofoblástico activo a la circulación materna siendo para Perrault (23) la mejor evidencia de actividad de trofoblasto maligno el incremento de las gonadotrofinas en suero, así como la presencia de metástasis que pueden estar en un periodo de latencia hasta de cinco años (23), aunque hasta la fecha de redacción de este trabajo no se halla evidencia clínica ni radiológica de ellas. Levi y Haig (24) citan el caso de un corioepitelioma con siete años de evolución en buen estado general, a pesar de la persistencia de gonadotrofina en sangre cuatro años después de la intervención quirúrgica.

He hecho este resumen para puntualizar las dificultades que se pueden encontrar en la interpretación de las determinaciones tanto cualitativas como cuantitativas de gonadotrofina coriónica en el curso evolutivo del corioepitelioma.

En cuanto al curso y pronóstico del caso estudiado, no se puede llegar a conclusiones definitivas por el corto tiempo de observación y evolución del mismo.

V. CONCLUSIONES

1ª.—Los valores más altos hallados en la gestación normal corresponden al 2º mes de embarazo.

2ª.—Las cifras obtenidas en el embarazo ectópico en el tiempo correlativo de amenorrea, son inferiores a las de la gestación normal.

3ª.—Los valores obtenidos en la mola hidatidiforme se hallan muy por encima de los encontrados en el tiempo correspondiente a la gestación

4ª.—No siempre el corioepitelioma se acompaña de valores elevados de gonadotrofinas coriónicas en suero.

5ª.—Los resultados obtenidos y la sencillez de la técnica hacen de estas determinaciones un gran auxiliar para la Clínica Obstétrica y Ginecológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Galli Manini C.: Diagnostic test for pregnancy utilizing the male frog as the reactive animal. *Semana Médica* 54:337, 1947.
2. Burgos y Mancine: *Revista de la Sociedad Argentina de Biología*, Vol. 24, 328-336, 1948.

3. Sirjean G.: Reacción Galli Mainini y dosificación del Prolan B en la mujer embarazada, Laboratorio Granada, 1950, 10/59 (429-436).
4. San Martín y Zorrilla: Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria, Lima, Vol. 4, 50-55, 1949.
5. Riviere M. Jaubert J. L. Seigland P. and Boutareaud: Quelques considerations sur l'utilisation des tests gonado-tropes. Rev. Franc. Cynéc 1953 48/5-6 (135-144).
6. Bruner J. A.: Distribution of chorionic gonadotropin in mother and fetus at various stages of pregnancy. J. Clin Endocrinol. 1951 11/4 (360-374).
7. Haskins A. L. and Sherman A/ I.: The quantitative assay of serum chorionic gonadotropin in pregnancy, using the modified frog technique. J. Clin. Endocrinol., 1952, 12/4 (385-392).
8. Smith A. Albert A. and Randall L. M.: Chorionic gonadotropin in the blood and urine during early pregnancy, Amer. J. of obs. and Gyn., 1951 63/3 (514-526).
9. Hinclais H. and Hinglais M.: Statistical curve of serial LH during pregnancy (rabbit-ovary unit). Practical applications Comptes Rendus de Séances de la Societe de Biologie et de ses filiales, Paris 1949 143/1-2 (55-59).
10. Yoshida, Yuzo: Studies on the chorionic gonadotropins Report (2) The amounts of the chorionic gonadotropins contained in the urine, serum, placentas etc. Hirosaki Med. Jour. 4 (4): 282-284, 1953.
11. Burgos y Mancine: Revista de la Sociedad Médica Argentina de Biología. Vol. 24 154-164, 1947.
12. Haskins A. L. and Sherman L. A. Endocrinology, Vol. 44-45, 542-545, 1949.
13. Galli Mainini C.: Revista de la Sociedad Argentina de Biología, Vol. 23, 303-309, 1947.
14. Burgos, Mario H. and Ladman J. Aaron: Effect of purified gonadotropins upon release of spermatozoa in the frog, *Rana Pipiens*. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 88 (3): 484-487, 1955.
15. Jhonson C. E., Albert A. and Wilson R. B.: Renal and extrarenal disposal of chorionic gonadotropin in the immediate postpartum period. Journ. Clin. Endocrinology 1950, 10/4 (371-380).
16. Pigeaud H., Vincent M., Edelstein and Cotin M.: La décreue des hormones gonadotropes dans les heures qui suivent l'accouchement, juguée par le test standard *Rana Esculenta*. Bull Ass. Gynéc. Obstét. Langue Franc. 1950, 2/ suppl. 3 (330).
17. Bonilla F. y Salvatierra V.: Hormona corial y reacciones biológicas de embarazo en la gestación extra-uterina. Acta Cynec. Obstet. Hisp. Lausit 1933 3/6 (440-445).
18. Bonilla F. Galbis M. Monmeneu S. Salvatierra U. y Tottes A.: Investigaciones sobre la producción y eliminación de gonadotropina coriónica en casos de mola vesicular. Cirug. Ginec. y Urol., Madrid, 1952, 4/12 (118-130).
19. Thompson R. Gross S. Straus S.: Chorionepithelioma of uretrus associated with temporarily negative biological test for chorionic gonadotropic hormone. Amer. J. Obstet. Gynec. 1951 61/4 (30-933).
20. Durburg R. Chorionepithelioma in an 18 year old primigravida. Amer. J. of Obs. and Gyn., 1946, 52/3 (484-487).
21. Donatto V. M.: Unusual types of Chorionepithelioma Bol. de la Soc. de Obs. y Ginec. de Buenos Aires, 27: 176, 1948.
22. Silvestre L. Sala: La Semana Médica, nov. 22, 1946.
23. Perrault et Al.: Sur le choric-épiteliome et son traitement. Pr. Méd., 1951 59/65 (1348-1351).
24. Levi L. M. and Haig P. V.: Chorionepithelioma of the uterus. A. Resume of the literature and presentation of 2 cases. Radiology, 1951 56/1 (73-79).