

## Pruebas para diagnóstico de embarazo

*Dr. Nelson Velásquez\**

*Hospital Chiquinquirá de Maracaibo. La Universidad del Zulia, Maracaibo. Venezuela*

### INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la humanidad el hombre ha tratado de conocer cuándo una mujer está embarazada. La evidencia escrita más antiguamente conocida se encuentra en el Papyrus The Kahum, que es un documento del año 1850, antes de Cristo (AC) (1) donde existen 17 pronósticos relacionados con la obstetricia.

El Papiro Brugsch de 1350 AC, describe una prueba en la cual “un trozo de sandía triturado se mezclaba con leche de una mujer recién parida y se le daba a beber a la paciente; si vomitaba, ella estaba embarazada; si solo tenía flatulencia, ella, nunca lo sobrellevaría”.

Un mil años después, Hipócrates repitió el Jeroglífico de Brugsch “palabra por palabra” (2). Otro papiro del Antiguo Egipto cuenta que, para detectar el embarazo se hacía orinar a la mujer durante varios días sobre semillas de trigo y cebada, mezcladas con sal. Si después de un tiempo germinaba la cebada, el hijo sería varón; si germinaba el trigo, sería mujer; si no germinaba ninguna semilla, la mujer no estaba embarazada (3). No se menciona el caso en el cual germinaran ambas semillas. Esta misma forma de diagnosticar embarazo está escrito en “The Berlyn Medical Papyrus” del año 1350 AC (4).

En la literatura médica aparecieron métodos clínicos y farmacológicos que pretendían por lo menos sospechar la existencia de embarazo; por ejemplo: cuando la temperatura basal permanecía elevada por tiempo mayor de 2 semanas después del “descenso ovulatorio” o la presencia del moco cervical espeso después de ser filante y elástico, como ocurre

en la fase preovulatoria o la presencia de células con efecto progestacional, células naviculares, en citología vaginal seriada coloreada con el método de Papanicolaou.

Otras pruebas como la ausencia de sangrado 72 horas después de la inyección intramuscular de una solución al 1:1 000 de prostigmine (prueba de Soskin (5,6) o la administración interdiaria de 1-1,5 mg de estradiol por 5 dosis o de 50-100 mg de progesterona oleosa, en dosis única, con el mismo fin, no son confiables, puesto que para que ocurra sangrado por privación hormonal se necesita la presencia de un endometrio que responda a estrógenos o que este estrógeno-estimulado adecuadamente (en el caso de progesterona/progestágeno solos) y es negativa en caso de hipoestrogenismo o sinequias uterinas. En cambio cuando se utilizan mezcla de estrógeno y progesterona o de sus derivados sintéticos a dosis efectivas, se obtendrá sangrado endometrial siempre que exista útero. Una gran variedad de productos de esta índole se comercializaron en nuestro país, tales como Prometron<sup>®</sup>, Dougynon<sup>®</sup> o Duogynon F<sup>®</sup>, oral y parenteral, Parlut<sup>®</sup>, Lutogynestryl<sup>®</sup>, Cyclogestrin<sup>®</sup> (10 mg de progesterona + 1 mg de estrona, para uso IM) el Ginecosid<sup>®</sup>, grageas para uso oral, una diaria por 2 días consecutivos y que contiene 5 mg de metilestrenolón + 0,3 mg de metilestradiol (7). Los 2 últimos continúan comercializándose en Venezuela (8). Estos compuesto han caído en desuso después de la aparición del síndrome DES, que se refiere al daño ocasionado a los embriones cuyas madres recibieron este producto, dietilestilbestrol, durante el embarazo para el tratamiento de la amenaza de aborto.

Por este hecho, y porque pueden causar retención de embriones muertos e insuficiencia luteal, al inhibir la producción endógena de LH, se ha abandonado

\*Doctor en Ciencias Médicas.

el uso de productos hormonales como diagnóstico de gestación. Lo continuamos utilizando en caso de necesitar un sangrado por privación hormonal, después de verificar la estrogenicidad del moco cervical y de obtener una prueba en sangre de hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG) negativa.

Pasaron tres mil trescientos años de los papiros egipcios para que en el año 1928, los ginecólogos Aschheim y Zondek (9) describieran el método más antiguo para asegurar el diagnóstico temprano de un embarazo. Selmar Aschheim, nacido en Berlín y vivió entre los años 1878-1965; mientras que, Bernhard Zondek, vivió entre 1891-1966, había nacido en Wronke, Alemania y migró a Palestina en 1930, después que los nazis llegaron al poder, y se aposentó en Jerusalén (10). Está basada en la demostración del efecto que tiene la hCG excretada con la orina de la mujer embarazada sobre los ratones infantiles (impúberes) hembras (9).

Este ensayo se realizaba, inyectando pequeñas cantidades de orina a ratas hembras prepúberes, de 3-5 semanas de edad, que eran sacrificadas al cabo de 100 horas, e inspeccionaban sus ovarios. Si se hallaban engrosados y congestivos, había un 80 % (11) a un 98 % de posibilidades de estar embarazada (3). Con este método se pueden observar mediante lupas, tres tipos de cambios. El tipo I: maduración folicular con formación de grandes folículos y ovulación; en el II se encuentra hemorragia dentro de los folículos hipertrófico y el tipo III con formación de verdaderos cuerpos amarillos. En el I no hay modificaciones de embarazo, los otros dos tipos, lo categorizan (7). La prueba fue conocida también con el nombre de prueba de Aschheim-Zondek o prueba A-Z.

Dos años después fue que Collip y col. (3) descubrieron, que la orina de la mujer embarazada, contenía la hormona gonadotropina coriónica humana, tal como hoy se conoce.

En el año 1930 se describió una reacción que empleaba 3 a 4 ratones machos de cuatro semanas de edad, que tardaba más de 10 días para obtener los resultados, puesto que se inyectaba la orina por 8-10 días consecutivos por vía subcutánea y después del sacrificio del animal, mediante la autopsia, se observaba el alargamiento de los órganos sexuales masculinos, en particular las vesículas seminales, las cuales se mostraban tumefactas, “ingurgitadas”, con secreción líquida blanquecina, fácil de observar y aumento de volumen testicular. Se llamó Reacción de Brouha-Hinglais-Simonnet (12).

En 1930, Lancelot Hogben (1895-1975) (13,14) que trabajaba en Sudáfrica, reportó que la inyección

de extractos del lóbulo anterior de la hipófisis estimulaba la ovulación en sapos hembras, *Xenopus laevis* (ranas exóticas sudafricanas); halló la misma reacción al inyectar orina de mujeres embarazadas en el saco linfático dorsal del animal; es decir, causaba la expulsión de huevos de 8-12 h después de la inyección; aunque el reporte de Bruehl (15) manifiesta que los resultados, es decir, el depósito de los huevos, acaecía 24 h después. Esta prueba sensible, no fue disponible en masas, por la dificultad de obtener al sapo *Xenopus laevis*. Estos batracios, no extruyen los óvulos, a menos que sean estimulados por sapos machos, o si están aisladas en laboratorios, cuando se les inyectan hormona coriónica.

En el año 1930, Friedman (Maurice Harold Friedman, 1903-1991) (16), médico gastroenterólogo investigador en medicina reproductiva, quien se retiró en 1959; pero permaneció como consultor financiero del *Planned Parenthood Association* y Miembro de la Orquesta Sinfónica Nacional y murió en el Hospice of Southwest Florida de Sarasota (17), utilizó conejas vírgenes, aislada de los machos, a las cuales se le inyectaban 2 muestras de orina de la mañana, 10 cm<sup>3</sup>, en la vena marginal de la oreja; el resultado se obtenía a las 48 h de la primera inyección, buscando cambios similares a los de la prueba de A-Z. El peso de las conejas era entre 1 800 y 2 000 g, que no estuviera en contacto con machos por lo menos 30 días y aisladas de otras hembras para evitar que se excitaron entre sí. Si la orina era turbia había que filtrarla; algunos recomendaban acidificarla con ácido acético y agregar unos gramos de glucosa. Si era muy fría, había que entibiarla y si había sido conservada por horas se “desintoxicaba” con éter. Era conveniente hacer una laparotomía previa al animal, para evitar falsos positivos y en la oreja, la vena se dilataban frotándola con un algodón empapado de xilol. Algunos intentaron una modificación; inyectando la orina en el peritoneo, efectuando la lectura a las 24 h; pero la orina puede producir hiperemia de los órganos pélvicos, por irritación local (7). La coneja se sacrificaba con inyección de aire intravenosa o intracardíaca o golpeándola fuertemente en la nuca. Se pensó que sólo ocurriría una laparotomía sin muerte del animal; pero no siempre fue así, y se ha llegado a comentar de un marido, que llamó a su mujer, para darle la buena nueva y le dijo: “la coneja ha muerto”, para expresarle la positividad. Hoffman (18), quiso desplazar esta prueba utilizando suero sanguíneo; pero no tuvo el éxito deseado.

Otros (7) utilizaron un pez; el *Rhodeus a marus*, este animal conocido técnicamente como Rhodeus

*Serice Amarus* es muy pequeño, pertenece a la familia Cyprinidae, subfamilia Acheilognatinae y al orden Cypriniformes, vive en ríos de poca corriente, lagos y estanques en el norte y este de Europa y sudeste asiático. Si se coloca orina de una mujer embarazada en el agua donde habitan, las hembras desarrollan un largo ovopositor de 5-6 cm, a veces es más largo que su tamaño, que es posible observarlo a través de su piel que es transparente.

En 1934, Shapiro (19,20) inyectó ranas *Xenopus laevis* (*Xenopus laevis*) y Kupperman en 1943 (11) utilizó ratas hembras inmaduras, en una prueba que mostró cambios ováricos a las 2 h. Un año más tarde se desarrolló la prueba de embarazo de Guterman, que no utilizaba animales sino que detectaba altos niveles de pregnandiol en orina, pero tenía muchos resultados falsos positivos y falsos negativos, por lo que fue de poca aceptación.

En el año 1942 un citólogo argentino, Eduardo Patricio Diego de Robertis, jefe de trabajos prácticos de la Cátedra de Histología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, demostró que la hCG actuaba sobre las células de Sertoli de sapos, provocando la expulsión de espermatozoides (21). Para esta época los animales machos habían sido ignorados en las pruebas de embarazo, hasta que en el año 1947, su discípulo Carlos Galli Mainini (22) observaba cómo la orina de mujeres embarazadas inyectadas en el saco linfático dorsal del *Bufo Arenarium-Hensel* (*bufo arenarum*)-sapos propios de la Argentina y del Valle del Cauca- estimulaba la espermatogénesis bajo el estímulo de hCG, entre 1-24 h después de la inyección, con 96 % de exactitud. El sapo debía pesar unos 80 g, la orina se extraía de la vejiga del sapo mediante la introducción de una pipeta en su cloaca y se observaban los espermatozoides directamente al microscopio, una gota de orina del animal era suficiente para observarlos. Pueden obtenerse resultados positivos a la media hora; el 80 % lo hace a la segunda hora y casi la totalidad a las 3 h, de allí en adelante es muy difícil que una prueba negativa se convierta en positiva. Para aligerar la reacción y el tiempo, se recomendaba hacer lecturas cada media hora, por tres horas, hasta que aparecieran espermatozoides (positividad). Se inyectaban 10 mL de orina en uno de los sacos linfáticos laterales del animal. No reportó falsas negativas. La prueba fue considerada específica. Es sencilla, exacta, precisa, sumamente económica debido al bajo costo del animal y de su manutención que no necesita vivienda, cuidados, alimentación especiales; además el animal podía utilizarse varias veces.

Se realizaron pruebas para tratar de obtener resultados similares con preparaciones biológicas conteniendo estrógenos, insulina y tiroxina, con resultados negativos; iguales resultados se obtuvieron con orina de mujeres jóvenes y no embarazadas. Se realizaron unos 77 experimentos, que fueron todos negativos; aquí se probó su especificidad. Los sapos machos no producen espermatozoides en cautiverio, a menos que sea estimulado por hormonas. Otro aspecto interesante es que hasta este momento había que matar a los animales.

Esta prueba no fue utilizada en Norteamérica ni en Europa por la dificultad de obtener el sapo y se iniciaron estudios en 1948, como los de Robbins y Parker jr. (23) que fueron casi simultáneos con los de Wiltberger y Miller (24) utilizando el sapo macho *Rana pipiens* que es común en Norteamérica. Con esta técnica se hace posible determinar la presencia de embarazo dentro de 2-5 h después del ensayo.

En 1947 Wiltberger (24) había mejorado los resultados en 2 h después de inyectar la orina en el saco dorsal de *la rana pipiens macho*, buscando con microscopio la presencia de espermatozoides, en el agua en la que saltaban. Al año siguiente se conocieron sus resultados. Estos investigadores utilizaron la vía subcutánea e inyectaban 4 mL de la primera orina matutina; la falta de espermatozoides, designado como negativo, indicaba la ausencia de embarazo. La prueba fue validada por investigadores de la época (25-27). Sin embargo, entomólogos y zoólogos en experimentos ulteriores, demostraron que su sensibilidad pudiera haber estado influenciado por muchos factores, tales como la cantidad de líquido inyectado, su salinidad, las variaciones estacionales, la temperatura del agua donde permanecen los animales durante el ensayo, las condiciones de almacenaje y de manipulación, por lo cual se iniciaron algunos estudios a fin de mejorarla, entre las cuales se recomendaban: no usar más de 5 cm<sup>3</sup> de líquido porque el agua destilada y las soluciones muy diluidas causaban emisión de espermatozoides y utilizar solución de Ringer, usar poca cantidad de líquido en otoño, invierno e inicio de la primavera. También se recomendó almacenar las ranas en sitios más fríos, realizar la investigación entre 60-70 ° F, si fuese posible, pues la reactividad de los animales disminuye y la sensibilidad es mayor; se recomienda evitar el excesivo secado del animal puesto que al perder 35 % de su peso pueden emitir espermatozoides (28).

Hechos curiosos son los que aparecen después del uso de la *Rana pipens*, ya que hubo variaciones en los modelos animales utilizando sean conejos o anfibios,

así por ejemplo, en España se utilizaron los llamados anfibios anuros, que están cercanamente emparentados a los sapos, una de ellas conocida como *rana común* y *rana verde* (*rana perezi*), de la especie *Ridibunda* que habita en casi toda Extremadura, mide unos 15 cm. Otra es la *Rana KLEsculante* (*Rana verde comestible*) que es un individuo hibridogenético, originado a partir del apareamiento entre *Rana ridibunda* con *Rana lessonae* y es de muy amplia distribución. Este híbrido llega a medir hasta 25 cm y pesar 750 g, está distribuida por Norteamérica, Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, México y Europa, fue utilizada desde 1948 en Cuba, donde se conoce con el nombre de *Rana toro americana*, especie que también se encuentra en nuestro país. Otro nombre que ha recibido es el de *Rana Catesbeiana*.

De estos métodos, las más difundida fueron: la prueba de Aschheim-Zondek, que utilizó ratones impúberes y orina, la de Friedman en la coneja con orina, la de Hoffman que utilizaba coneja, pero con suero materno y la de Galli-Mainini en la que se observaba la expulsión de espermatozoides por el sapo macho *Bufo Arenarum*, al inyectarle orina de mujer preñada. Los ensayos biológicos fueron desplazados por los métodos inmunológicos, debido a la mayor sensibilidad, practicidad, velocidad y menor costo.

### PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

Se basan en que la hCG, por ser una proteína, posee alta capacidad antigénica; es decir, produce anticuerpos; pueden ser con o sin isótopos radiactivos.

Por inmunización de un animal se obtiene antisuero con anticuerpos anti-hCG, que al mezclarlo con orina de mujer preñada (hCG) origina una reacción antígeno-anticuerpo que puede ser visible por diferentes métodos.

Muchos ensayos inmunológicos se han descrito e incluyen: inhibición de la hemaglutinación, descrito por Wide y Gemzell en 1960 (29), la de fijación del complemento de Brody y Carlström en 1960 (30), la de precipitación del gel, introducida por McKean en el año 1960 (31) y la de la inhibición de la aglutinación del látex de Little, en 1962, entre otras (32). Se piensa que la primera en aparecer fue la introducida en 1960 por Wide y Gemzell (29); pero existen comunicaciones en las cuales, el uso de inhibición de la aglutinación para detectar gonadotropinas fue reportada por vez primera por Strausser en 1958 que utilizó el tratamiento de los eritrocitos con formalina y ácido tánico y la del revestimiento con hCG (33,34). Esta prueba no utiliza isótopos, el antisuero

es obtenido de conejo inmunizado con hCG y se basa en que al poner en contacto los "cadáveres de eritrocitos", impregnados de coriogonadotropina, con un antisuero de esta hormona, presentaban una reacción denominada hemoaglutinación. Esta expresión (hemoaglutinación), no es muy correcta, se refiere a que estos eritrocitos no se coagulan de un modo visible, como ocurre en la determinación de grupo sanguíneo. La prueba de que han reaccionado con los anticuerpos, se manifiesta en una modificación de su comportamiento en solución acuosa. Precipitan de una forma que dan la impresión de estar ligados entre sí por una red, la cual los obliga a depositarse en el fondo del tubo, formando una especie de tapiz. Los glóbulos rojos que no han reaccionado con los anticuerpos y por supuesto, no están aglutinados, se depositan a lo largo de las paredes del tubo y si éste tiene un fondo semiesférico, se forma un anillo apreciable a simple vista. Si existe embarazo, en el cual hay mucha hCG, la mayoría de los anticuerpos es captada por este exceso de hormona y se impide la "hemoaglutinación". En el fondo del tubo se forma un anillo y la reacción es positiva (35).

Wide (36), llevó a cabo este examen con varias diluciones de 2 701 especímenes de orina de 1 012 mujeres y obtuvo 99,8 % de pruebas correctas positiva e igual porcentaje de correctas negativas y en 15 pacientes con embarazos muy tempranos, entre 31-37 días de retraso menstrual, 8 dieron positivas, 1 resultó negativa y en las otras 6, el resultado fue dudoso.

La prueba de aglutinación del látex se refiere a una en la cual los hematíes cubiertos de hCG son sustituidos por partículas de látex, revestidas o unidas en forma covalente de hCG. Los equipos comerciales contienen dos reactivos. Uno de ellos es una suspensión de partículas de látex, revestidas o cubiertas con la hCG y el otro una solución de anticuerpos contra hCG. Para probar la hCG se mezcla una gota de orina con una de la solución que contienen los anticuerpos en un portaobjeto de vidrio negro. Si no hay hCG en la muestra de prueba, los anticuerpos quedan disponibles para aglutinar las partículas de látex, que se agregan posteriormente. La aglutinación se observa mucho mejor cuando se ilumina con luz brillante contra el fondo oscuro del portaobjeto de vidrio. Si hay hCG en la orina, se unirá a los anticuerpos y de este modo impedirá la aglutinación inducida por los anticuerpos de las partículas de látex revestidas con hCG; por lo tanto la prueba será positiva si no hay la aglutinación y negativa en caso contrario; o sea, presencia de aglutinación (37). Es decir, un antisuero hCG mezclado con orina problema,

no produce aglutinación de las partículas de látex y se deduce que hay hCG en la orina y la prueba es positiva de embarazo. Esta prueba es precisa y se realiza en 3 minutos; pero tiene limitaciones en cuanto a su precocidad y sensibilidad, la cual es variable, 250- 1 400 mUI/mL (38,39). Estas pruebas, en portaobjetos se comercializaron en Venezuela con los nombres de Pregnosticon® y en otros países se expendió otra marca comercial llamada Ortho Test®. Otras técnicas en portaobjeto, utilizadas en nuestro país, fueron el Gonavislide, mejor conocida como Gonavis, y el Dapt-Test. Se coloca en un portaobjeto una primera gota de orina a la que se agrega una suspensión de látex revestidas con anti- hCG. En el Gonavis se coloca además una segunda gota de orina a la que se le agrega una suspensión de látex control (sin anti-hCG). Se mezcla con un palillo, balanceándose de uno a tres minutos y se efectúa la lectura. Con Dapt Test puede utilizarse suero en lugar de orina (40).

Algunos de estos análisis se realizan en tubos de ensayo, como el Pregnosticon “All In” dando positividad cuando aparece un halo coloreado, con la desventaja de que puede dar falsos negativos, si el investigador moviliza por descuido el tubo de ensayo.

Una de las primeras publicaciones para la determinación de hCG por radioinmunoensayo fue la de Vaitukaitis y col., en 1972 (41); para la detección cuantitativa de hCG y su subunidad  $\beta$ , utiliza un anticuerpo de ésta, que no tiene reacción cruzada con LH. Se emplea una cantidad conocida de hCG marcada con  $I^{131}$  y una cantidad fija de anticuerpos hCG o de su fracción  $\beta$ , que se pone en contacto con la muestra de orina o suero. Si hay embarazo, la hCG de la paciente, no marcada, desplaza a la marcada del anticuerpo específico, por mecanismo de competencia. La cantidad del complejo hCG marcada-anticuerpo reflejará la concentración de la hormona. Permite su cuantificación y la realización de curvas estándares de hCG, por lo que se usa en el seguimiento de enfermedades del trofoblasto. Un método, parecido al RIA, pero más costoso, es el inmuno-radiométrico (IRMA); permite reconocer epítopes por separado de hCG; se ha utilizado para medir la fracción  $\alpha$  de la hCG (39,40).

La prueba ELISA (*Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*) es un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas muy sensible en el que un anticuerpo monoclonal ligado a un soporte de fase sólida, generalmente plástico, se une a las subunidades de hCG de la muestra. Se añade un segundo anticuerpo anti-hCG, ligado a una enzima como la fosfatasa

alcalina, la que se une a la fracción libre de la subunidad, formando una estructura de 3 capas, “un sándwich”. Al agregar el sustrato de la enzima aparece una coloración azul cuya intensidad es proporcional a la cantidad de la enzima y por consiguiente a la del segundo anticuerpo, que reflejará la concentración de hCG contenida en la muestra. No se utilizan isótopos y la sensibilidad es de 25-50 mUI/mL (37,42,43).

Otro método que no utiliza isótopos es el inmunofluorométrico que mide la cantidad de fotones de los marcadores fluorescentes de anticuerpos anti-hCG monoclonales. Es muy sensible y detecta pequeñas cantidades de hCG como las producidas en la hipófisis de mujeres posmenopáusicas; es mucho menos utilizado que las anteriores (44).

Después del descubrimiento de las 2 fracciones, la  $\alpha$  y  $\beta$  que componen la molécula entera de la gonadotropina coriónica humana, se ha utilizado la determinación de la fracción  $\beta$  para el diagnóstico precoz del embarazo y sus patologías, así como para el control, seguimiento o tratamiento de las enfermedades gestacionales del trofoblasto y de aquellas patologías, benignas o malignas que la secretan. En época reciente se ha informado de lo que se ha llamado “el fantasma de la hCG” (45), que se refiere a algunas condiciones en las que se detecta la presencia de la hormona o sus fracciones sin lograr precisar la existencia de patologías trofoblásticas o no trofoblásticas, en las cuales se han realizado intervenciones médicas y quirúrgicas innecesarias, que no están exentas de riesgo de morbimortalidad. La explicación a este fenómeno, observado por casi todos los ginecoobstetras del mundo y que sólo nos conformábamos con decir que era “error del laboratorio” es que se han descrito anticuerpos heterofílicos que reaccionan de alguna manera con los inmunoensayos para la detección de hCG o sus fracciones. Afortunadamente estos anticuerpos no se excretan por la orina y no existe reacción cruzada de la mayoría de las pruebas que detectan hCG y si no se demuestra su presencia con otros equipos que tienen anticuerpos distintos y no existe excreción urinaria se facilita el diagnóstico.

El hecho de que la hCG se presenta en la mayoría de las estructuras celulares, inclusive de los hombres, ha permitido a Yoshimoto (46) a denominarla “la gonadotropina humana celular”. Por otro lado, su detección en cantidades muy pequeñas, pudiera traer confusión en el médico no avezado o familiarizado con estas circunstancias, es decir la presencia en varones y el “fantasma”, ha motivado a la realización de numerosos estudios biomoleculares que han

tenido como consecuencia haber obtenido más de 5 variantes, además de la hCG normal o simple en las muestras humanas de suero sanguíneo, a saber: la hiperglicosilada., la mellada, la carente del péptido C terminal de la subunidad  $\beta$ , la subunidad  $\beta$  libre, la subunidad  $\beta$  libre mellada y a combinaciones de ellas, todos pueden ser detectados en orina, cada una de estas estructuras moleculares varían en peso molecular y tamaño, desde un pequeño fragmento  $\beta$  central (PM 10 000) a la gran hCG hiperglicosilada con PM de 42 000.

No parece lógico utilizar análisis de este tipo con el solo propósito de diagnosticar embarazo, pero si estaría justificada determinar todas las fracciones en general, en los laboratorios que hacen seguimiento de patologías malignas derivadas o no del trofoblasto, que las secretan. En este sentido la hCG hiperglicosilada es considerada un marcador invaluable para vigilar la enfermedad gestacional trofoblástica, pues sólo es producida por células invasivas del citotrofoblasto, pudiendo identificar la enfermedad invasiva de la que no lo es (47).

En la actualidad existen métodos químicos, basados por supuesto, en la detección de la fracción  $\beta$  de la hCG en la orina para uso en el hogar, con márgenes de errores inferiores al 2 % y casi el 100 % de confiabilidad cuando se realizan en sangre y que se expenden libremente en farmacias o supermercados. Algunos fabricantes aseguran que la sensibilidad varía entre 5-50 mUI/mL y dan positividad tan temprano, como a los 6 días de la concepción. Algunas de ellas que aparecen en la Internet, comercializadas en EE.UU son: Our Test cuyo límite inferior de sensibilidad es de 20 mUI/mL, Confirm 1-Step y One Step Be Sure con límites de 25 mUI/mL, E.P.T 40 mUI/mL, Clearblue Easy y los genérico: Rite-Aid y Target que detectan desde 50 mUI/mL y otras menos sensibles como la del famoso supermercado Wal-Mart, la llamada Answer, First Response, Precise, Q Test y Sore Brand Walgreens que detectan desde 100 mUI/mL.

#### REFERENCIAS

1. Porte R. The greatest benefit to mankind: A medical history of humanity from antiquity to present. Hammersmith, Londres: Harper Collins; 1997.
2. Ziel HK. The evolution of pregnancy test. Contemporary OB/GYN. 2001;10:82-95.
3. Aller J, Pagés G. Diagnóstico de embarazo. En: Obstetricia Moderna. 3ª edición. Caracas: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela SA.; 1999.p.11-14.
4. Bruehl FS. The development of pregnancy test. Am J Nursing. 1952;52:591-593.
5. Burger H. Effect of prostigmine and sex hormones in therapy of secondary amenorrhea in diagnosis of pregnancy. Med Klin. 1951;46:821-822.
6. Marchetti G. Soskin test for early diagnosis of pregnancy and treatment of accidental amenorrhea with prostigmine. Rev Obstet Ginecol. 1950;32:350-353.
7. Hernández-Medrano C. En: Lecciones de Obstetricia. Embarazo y parto normales. Tomo I. Sin editorial. Maracaibo, 1973.
8. Benarroch L. Vademecum. Guía farmacéutica de bolsillo 2006-2007. Bogotá DC: Ediciones Internacionales BCA, SA; 2008.
9. Aschheim S, Zondek B. Anterior pituitary hormone and ovarian hormone in the urine of pregnant women. Klin Wochenschr. 1927;6:1322-1328.
10. Pschyrembel Wörterbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. Edición original. Walter de Gruyter & Co., Berlyn, New York, 1987. Diccionario Pschyrembel de ginecología y obstetricia. Walter de Gruyter & Co. Berlin. Nueva York 1988.
11. Graham H. Eternal Eve. Altrincham, Great Britain: William Heineman-Medical Books Ltd.; 1950.
12. Brouha L, Hinglais H, Simonnet H. Diagnostic biologique de la grossesse. Paris Med 1930;1:221-225.
13. Hogben L. Some remarks on the relation of the pituitary gland to ovulation and skin secretion in *Xenopus laevis*. Proc R Soc S Africa, March 1930. En: Trans R Soc S Africa 22:pt. 2, xvii-xviii.
14. Hogben L. *Xenopus* test for pregnancy. Br Med J. 1939;2:38-39.
15. Bruehl FS. The development of pregnancy test. Am J Nursing. 1952;52:591-593.
16. Friedman MH. The production of functional corpora lutea by the direct intrafollicular injection of extracts of pregnancy urine. Am J Physiol. 1932;101:482-493.
17. The New York Times, Saturday, november 22, 2008. Published March 10, 1991.
18. Hoffman RV, Markey RL, Giordano AS. Comparison of the rat and Friedman test for pregnancy. Am J Clin Pathol. 1951;21:33-37.
19. Shapiro HA, Zwarenstein H. A rapid test for pregnancy on *Xenopus laevis*. Proc R Soc S Africa, 18 october. In Trans R Soc S Africa, 1934 ,22 pt 3: Ixxv and excerpted in Nature 133: 339.
20. Shapiro HA, Zwarenstein H. A rapid test for pregnancy on *Xenopus laevis*. Nature 133:762-762.
21. Mancini RE. Editorial De Robertis. Editoriales Culturales Argentina. Ministerio de Educación, 1963.p.1-113.
22. Galli Mainini C. Pregnancy test using the male toad. J Clin Endocrinol. 1947;7:653-658.
23. Robbins SL, Parker F jr. The use of the male North, American Frog (*Rana pipiens*) test in the diagnosis for early human pregnancy. Endocrinology. 1948;42:237-243.
24. Wiltberger PB, Miller DF. The male Frog, *Rana*

- pipiens*, as a test animal for early pregnancy. Science. 1948;107:198.
25. Maier EC. The use of the male *Rana pipiens* frog in the diagnosis of pregnancy and differential diagnosis of abortions. West J Surg Obstet Gynecol, 1949;57:558-560.
  26. Brody H. The use of the Male Leopard Frog (*Rana pipiens*) as a pregnancy test animal. Am J Obstet Gyn. 1949;57:581-585.
  27. Bodine CD, Kline RF, Roger AA, Smith DC, Tinker XP. The Male Frog, *Rana pipiens*, as a test animal for determining the level of urinary chorionic gonadotropin during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1950;59:648-652.
  28. Giltz ML, Miller DF. Ways of improving the male frog test for pregnancy. Ohio J Science. 1959;50:205-209.
  29. Wide L, Gemzell CA. An immunological pregnancy test. Acta Endocrinol (Kobenhavn) 1960;35:261-267.
  30. Brody S, Carlström G. Pregnancy diagnosis using the Pregnosticon. Lancet. 1960;2:99-102.
  31. McKean CM. Preparation and use of antisera for human chorionic gonadotropin. Am J Obstet Gynecol. 1960;80:506-511.
  32. Van Leusden HA. Hormonal changes in pathological pregnancy. En: Harris RS, Munson PL, Diczfalusy E, Glover J, editores. Vitamines and hormones. Advances in research and applications. Volume 30. New York and London: Academic Press, 1972. p.281-361.
  33. Strausser H. Studies on development and application of a modified haemagglutination procedure. Doctoral Tesis Rutgers University, New Bruswick, NJ., June 1958: Dissert. Abstr. 20 (1959) 430.
  34. Schuurs AHWM. Agglutination inhibition reactions for the determination of gonadotropins. En: Diczfalusy E, Diczfalusy A, editores. Karolinska symposia on research methods in reproductive endocrinology. 1st. Symposium: Inmunoassay of gonadotrophins. Stockholm 1969. Denmark: Bogtrykkeriet Forum Copenhagen, 1970. p.95-112.
  35. Tausk M. Farmacología de las hormonas. 1ª edición española. Madrid: Editorial Alhambra, SA; 1975.
  36. Wide L. An immunological method for assay of human chorionic gonadotrophin. Acta Endocr (Kobenhavn). 1962;41(Suppl 70):1-111.
  37. Cunnigham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Giltrap III LC, Hanskins GDV, et al. Williams Obstetricia. 20ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA; 1998.
  38. Diagnóstico y control de embarazo. En: Niswander KR, editor. Obstetricia práctica clínica. Barcelona: Editorial Reverté SA; 1987. p.49-75.
  39. Guariglia D. Diagnóstico de embarazo. En: Zighelboin I, Guariglia D, editores. Clínica Obstétrica. 2ª edición. Caracas: Disinlimed, CA.; 2005. p.140-145.
  40. Schwarcz R, Fescina R, Duverges C. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial el Ateneo; 2005.
  41. Vaitukaitis JL, Braunstein JL, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures chorionic gonadopin in the presence of human luteinizing hormone. Am J Obstet Gynecol. 1972;113:751-758.
  42. Chard T. Pregnancy test: A review. Human Reprod. 1992;7:701-710.
  43. Vallejo G. Human chorionic gonadotropin detection by means of enzyme immunoassay: A useful method in forensic pregnancy diagnosis in bloodstains. J Forensic Sci. 1990;35:293-300.
  44. Tyrey L. Human chorionic gonadotropin: Properties and assay methods. Semin Oncol. 1995;22:121-129.
  45. Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. Gynecol Oncol. 1998;71:325-329.
  46. Yoshimoto Y, Wolfsen AR, Hirose F, Odell WD. Human chorionic gonadotropin-like material: Presence in normal human tissues. Am J Obstet Gynecol. 1979;134:729-733.
  47. Cole LA, Sutton JM. HCG test in the management of gestacional trophoblastic diseases. Obstet Gynecol Clin. 2003;3:523-540.

CORRESPONDENCIA: Dr. Nelson Velásquez  
 Calle 73. Entre Av. 3G y 3H.  
 Residencias Vistana, Apartamento  
 La Lago. Maracaibo, Estado Zulia  
 Telf. CANTV: 0261-7910527  
 Móvil: 041-3603471  
 E-mail: nelsonjv@cantv.net