

La hormona gonadotrofina coriónica humana. Una molécula ubícua y versátil. Parte I

Dr. Nelson Velázquez

Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología. Universidad del Zulia. Maracaibo

INTRODUCCIÓN

La hormona gonadotrofina coriónica humana, coriogonadotropina o gonadotropina coriónica humana (hCG) es una proteína sintetizada principalmente por los tejidos embrionarios; está constituida por 2 cadenas de aminoácidos denominadas alfa (α) y beta (β), unidas no covalentemente por un puente sulfidrilo, que si se separan pierden su actividad biológica; es decir, que ninguna tiene actividad por sí misma, pero la recuperan cuando se recombinan. La subunidad α es común a otras hormonas como la hormona luteinizante (LH), la estimulante del folículo (FSH), la tirotrófina hipofisaria (TSH); mientras que la β es diferente a cada otra hormona y es quien le confiere la especificidad. Su peso molecular había sido calculado entre 36 000 a 40 000 (1).

Su secreción está relacionada a la masa de tejido trofoblástico, siendo correlacionada con la extensión trofoblástica desde la 4^a a las 20 semanas y con el peso desde las 20 a las 28, de tal manera que la rápida elevación entre las 3^a-9^a semanas del embarazo coincide con la proliferación de la vellosidad trofoblástica inmadura y una extensa capa sincicial (2,3). La disminución de la cantidad de tejido trofoblástico observado normalmente entre las 10-18 semanas también se asocia a la de la concentración de hCG en el suero. Desde allí al término de la gestación existe incremento en el dímero de la hCG que es proporcional al tamaño placentario y de las vellosidades coriales; esto significa que su elevación se debe a proliferación e invasión placentaria, mientras que su disminución obedece a reducción del tejido trofoblástico o una transformación de él en un órgano de transferencia (2).

Las concentraciones de hCG en suero y orina varían sustancialmente durante el embarazo y entre los individuos; es de poca utilidad para “fechar”

un embarazo a partir del último día del período menstrual. Sus variaciones están consideradas como las más grandes de cualquier otra hormona o de sus metabolitos en individuos saludables. Se han reportado concentraciones tan bajas como de 20 mIU/mL o tan altas como 8 900 mIU/mL en la quinta semana de embarazo, que han conducido a partos normales de términos (4). En orina las variaciones han sido reportadas aún más grandes, concentraciones en la 5^a. semana desde 22,8 mIU/mL a 41,95 mIU/ml. Dentro de las explicaciones para estas amplias variaciones está la que establece que cuando una pequeña cantidad de receptor celular es activada, puede producirse una respuesta similar a cuando se activan todos, como causa de limitaciones en las repuestas de la adenosina monofosfato cíclico, proteína kinasa o proteína G celular; teoría conocida como “fenómeno del receptor ahorrador o ahorradora del receptor de LH/hCG” (5).

Cole en 2011(4) realizó un interesante estudio, en el cual colectó orinas del primer vaciado en 220 mujeres que deseaban embarazarse y determinó la presencia de LH usando un “kit” de uso en el hogar. Las muestras de orina fueron tomadas en los ciclos menstruales no gestacionales, gestacionales y en embarazadas; 82 de 98 voluntarias que se embarazaron y tuvieron partos normales, recolectaron exitosamente las muestras de orina la cual continuó hasta la 7^a semana del embarazo. Hubo 120 embarazos clínicos y 390 bioquímicos, 20 de los primeros terminaron en abortos espontáneos en el 1^o y 2^o trimestre y 2 finalizaron en embarazos ectópicos. Demostró que no por el hecho de producir concentraciones altas o bajas en la semana previa a la implantación ese embarazo va producir altas o bajas concentraciones de la hormona y que el verdadero embarazo ocurre en el momento de la implantación, el

cual es variable, entre 16 a 32 días después del último período menstrual. Se demostró por vez primera que la mayor variación en sus niveles es causado por las diferencias placentarias y la tasa de producción con el tiempo.

La hCG es considerada como una glucoproteína extraña, en la que aproximadamente el 65 % de su peso molecular corresponde a las proteínas o los aminoácidos; a veces la comparan con un polisacárido, como lo es el colágeno, por su gran componente de carbohidratos con 4 cadenas laterales de azúcares unidos a la asparagina y 7 a 14 de ellos adheridos a la hCG, 2 en la subunidad α y 2 en la β . Tiene además 4 cadenas laterales de azúcares unidos a la serina con 3 a 6 residuos glucídicos, todos en la subunidad β . La combinación de las 2 subunidades y las 8 cadenas de carbohidratos resultan en una mayor variabilidad de la estructura de la hCG (6). Las subunidades libres, así como fracciones moleculares de la hormona degradados se pueden encontrar en suero y orina de las embarazadas o enfermedades trofoblásticas. Las subunidades α están localizadas en el citotrofoblasto y no en la capa sincicial (2,3,7) y ha sido considerada casi idéntica o idéntica a las subunidades α de las hormonas glicoproteicas hipofisarias FSH, LH y TSH (8) y la subunidad α , consta al igual que ellas de 92 aminoácidos.

En contraste a las 4 subunidades α de las hormonas glicoproteicas, hay diferencias en las subunidades β de las glicoproteínas que les confieren especificidad biológica; la fracción β de la LH y hCG son estructuralmente similares, mostrando sus primeros 121 aminoácidos un 80 % de homología; pero la hCG tiene una extensión de 24 aminoácidos en el carbono terminal que no los posee la fracción β de la LH (8) aunque para algunos esta pieza terminal tiene 30 aminoácidos (3). El gen de la subunidad α está localizado en el cromosoma 6 y el de la β en el 19, muy cerca al gen de la cadena β de la LH, que se encuentra en un extremo del racimo, mientras que los de hCG del cromosoma 6, están distantes. El RNA mensajero (mRNA) de la hCG se halla en el sincitiotrofoblasto y el de la α hCG se localiza tanto en el cito como en el sincitiotrofoblasto (8). La vía de acción hormonal de la hCG es a través del receptor para LH y posee actividad similar a esta (9). Hay actividad inmunológica cruzada entre hCG y LH por lo que casi todos los radioinmunoanálisis usados para la detección de la molécula completa, intacta o entera, pueden confundirlas; pero se han desarrollado anticuerpos contra la subunidad β , que ha permitido obtener radioinmunoensayos específicos que son de

mucha utilidad clínica, por no interferir con la LH hipofisaria (10).

La síntesis de hCG está unida a la de la hormona liberadora de gonadotropina placentaria (Gn-RH placentaria) y es liberada *in vitro* en forma de pulsos cada 11-22 minutos, cuya amplitud y frecuencia coinciden con los de Gn-RH placentaria (11). Su producción es estimulada por los glucocorticoides y suprimida por el sulfato de dehidroepiandrosterona (12). El monosulfato de adenosina cíclico (cAMP) y sus análogos aumentan la secreción *in vitro* de la molécula completa y de su fracción α (11,12). En las placentas a términos la inhibina y la prolactina deciduales la inhiben, mientras que la activina la aumenta (13) y existe un mecanismo regulador en la cual la folistatina al unirse a la activina disminuye su efecto estimulador. Algunos factores de crecimiento como el IGF-1, IGF-2, TGF- β y EGF tienen influencias sobre el gen regulador de la hCG en la placenta (14).

Se han descrito más de 30 isoformas de hCG en sangre al principio del embarazo, en concentraciones similares y paralelamente incrementadas a la molécula entera, con descensos similares a medida que el embarazo se acerca al término (3,15).

Además de la hCG regular, por lo menos 5 variantes están presentes en el suero: hCG hiperglicosilada, "nicked hCG" (hCG cariada o cortada, con muesca), hCG desprovista del péptido C-terminal de la subunidad β , subunidad β libre, "nicked libre subunidad β ", pudiendo además existir múltiples combinaciones de estas variantes; como por ejemplo la hCG hiperglicosilada desprovista del C-terminal de la cadena β . La fracción β se ha encontrado en los tejidos fetales humanos, ovarios, testículos, riñón y timo (16). También es sintetizada por algunos tumores como los derivados del trofoblasto malignos y benignos y se ha observado acompañando a síndromes de pubertad precoz en varones, en hematoblastomas y teratomas, en neoplasias ováricas y testiculares y en tumores de "células de avena" del pulmón (17-19).

Ahora se sabe que la gonadotropina coriónica (GC) de los humanos está formada por un grupo de 5 moléculas, cada una compartiendo una secuencia común de aminoácidos, pero que difieren en la estructura merica y la cadena de aminoácidos, ellas son: la hCG, la forma sulfatada, la hCG hiperglicosilada (hCG-H), la hCG- β y la hCG- β hiperglicosilada. Se producen en células separadas y cada una posee funciones biológicas distintas. Por ejemplo, la hCG y la forma hCG sulfatada, son elaboradas por las células del sincitiotrofoblasto

placentario y las células gonadotrópicas de la hipófisis; en cambio la hCG hiperglicosilada se originan en las células del citotrofoblasto placentario de manera autocrina; esta forma hiperglicosilada impulsa y estimula la malignidad de los cánceres placentarios, testiculares y de las células germinales del ovario. La formas hCG- β y la hCG- β hiperglicosilada son producidas también de manera autocrina por una gran mayoría de cánceres, además de los ya conocidos de células germinales y coriocarcinoma, como los son la mayoría de los tumores epiteliales malignos o carcinomas, adenocarcinomas, sarcomas, teratomas, blastomas, leucemias y linfomas (20). La hCG puede ser considerada como una molécula “marcadora” para el diagnóstico y seguimiento del embarazo normal o patológico y de algunas otras neoplasias distintas a las gestacionales.

La primera descripción de la presencia de hCG en orina de mujeres embarazadas se atribuye a Aschheim y Zondek en el año 1927, quienes creyeron que era sintetizada por la hipófisis anterior (21) y la denominaron “Prolan”, palabra derivada posiblemente del latín “prole” que significa recién nacido (22). La presunción de su origen hipofisario fue inmediatamente puesta en duda o cuestionada ya que la respuesta del prolan era diferente a la de implantes de hipófisis anterior (23), y fueron, Phillip y Phillip y Huber (citado por Jones HW Jr, ref 22) quienes implantando trozos de placenta y decidua a ratas inmaduras tuvieron respuesta positiva en 7 de 12 casos, aunque sugirieron la posibilidad de que la placenta y la decidua pudieran haber concentrado prolan desde el torrente circulatorio. Sin embargo, todavía en 1937 Aschheim sostenía el origen hipofisario del prolan (21).

Desde entonces había sido utilizada como prueba diagnóstica del embarazo, constituyéndose en la base para los ensayos modernos diagnósticos de gestación (24-26); consistía en inyectar pequeñas cantidades de orina de la mujer presuntamente embarazada a ratas hembras impúberes, dos veces por día durante 3 días consecutivos y sacrificar al animal 4 días después, donde se apreciaba la presencia del cuerpo amarillo en los ovarios de las ratas positivas. En 1931 Friedman (citado por Velásquez (26) la modernizó, utilizando 2 muestras de orina de la mañana e inyectándolas en la vena de la oreja de conejas vírgenes que habían sido aisladas de los machos, buscando los mismos cambios en 48 horas después de la primera inyección. En 1934 Shapiro (citado por Velásquez (26) inyectó ranas *Xenopus laevis* y en 1947, Witberger mejoró para los

resultados en 2 horas después de inyectar la orina en el saco dorsal de ranas *Pipiens* machos, para buscar al microscopio la presencia de espermatozoides en el agua en la cual la rana saltaba. Un año más tarde Carlos Galli Mainini observaba cómo la orina de mujeres embarazadas inyectada en el saco linfático dorsal del *Bufo Arenarium* —sapos propios de la Argentina y Valle del Cauca— estimulaba la espermatogénesis bajo el estímulo de gonadotropina coriónica; con esta prueba se obtiene positividad en la primera semana de ausencia menstrual y su ejecución se realizaba en tres horas. La reacción de Galli Mainini o “test de la rana” se basa en el descubrimiento del citólogo argentino Eduardo de Robertis, quien en 1942 demostró que la hCG actuaba sobre las células de Sertoli provocando la expulsión de espermatozoides en los sapos. Este método, por demás muy económico se utilizó por mucho tiempo masivamente en Argentina y América Latina, con poca difusión en Europa y Estados Unidos. La utilización de estas pruebas, despertó el interés de Wide y Gemzell, para desarrollar la primera prueba inmunológica (26).

Después del descubrimiento del radioinmunoanálisis para la detección de hCG, su exactitud y popularidad la han hecho reconocer como una hormona “ubicua” ya que cualquier tejido puede sintetizarla, hasta el punto que ha sido llamada por Yosimoto y col. (27) “la hormona gonadotrópica celular humana”.

Según Odell y Griffin (28), está presente en hombres normales en concentraciones promedio de 8,9 pg/mL, con rango de menos de 3,0 a 160 pg/mL y una potencia biológica de 13,450 UI/mg y en mujeres posmenopáusicas en promedio de 11 pg/mL con rango entre 32-510. Al administrar GnRH hubo secreción pulsátil lo que presume que su producción es por la hipófisis (28). Bogart y col. (29), reportaron niveles de 0,02-0,2 mUI/mL en premenopáusicas, que en posmenopausia llega hasta 2,8; mientras que en los hombres las concentraciones han sido señaladas en 0,02-0,8 mUI/mL.

La intención de este artículo es revisar varios aspectos en los cuales la presencia de la hormona gonadotrópica coriónica humana ha sido conocida, así como la importancia de sus determinaciones, cuantificaciones y utilidad clínica.

Sitios productores de hCG

Se han descrito varios sitios de producción de hCG, entre ellos es meritorio reafirmar que puede ser encontrada en: células normales o neoplásicas y teratocarcinomas (30), tejidos normales de riñón,

pulmón, estómago, hígado y corazón (29), hipófisis en posmenopáusicas (31), extractos testiculares normales (32,33), hipófisis y orina de pacientes con síndrome de Klinefelter (34), extracto de hígado seco, sin cáncer (35), carcinoma de pulmón, páncreas y colon (32,33). También es producida por coriocarcinomas no derivados del embarazo, así como por el testículo y los ovarios normales (36).

Antiguamente se utilizaron métodos que no podían diferenciar entre LH y hCG; pero con las técnicas para la determinación de la subunidad β , se han detectado sustancias similares en tejidos normales de hipófisis, testículos y tracto gastrointestinal alto (3,29) y altas concentraciones en tejidos fetales de ovarios, testículos, riñón y timo. Otros han reportado presencia de la hormona en tejido mamario, aparato digestivo (esófago, estómago, intestino delgado, páncreas, vías biliares, recto), pulmones, células pigmentadas (melanomas), ovarios (adenocarcinoma), en testículos: carcinoma de células embrionarias, seminomas, coriocarcinomas, tumores mixtos-inespecíficos (37,38,39). También suele detectarse en casos de administración exógena de hCG subcutánea o intramuscular.

Una detallada revisión de su purificación y propiedades químicas fue publicada por Bahl en 1969 (40).

Utilidad clínica de la determinación de hCG.

La determinación del hCG en orina y plasma ha sido de gran utilidad clínica en el diagnóstico del embarazo normal y de sus patologías. Se ha utilizado en el diagnóstico de embarazo ectópico, embarazo amenazado, aborto, huevo anembrionado y muerte del producto de la concepción. Es útil en el tamizaje de trisomías, fundamental en el estudio y conducción de las enfermedades gestacionales del trofoblasto, tumores ováricos y testiculares benignos y malignos, como diagnóstico y pruebas de funcionalismo gonadales, infertilidad masculina y femenina, inducción médica de la ovulación, control de la fertilidad y se han ensayado para reducción de peso.

La hCG puede ser localizada, con técnicas de radioinmunoensayos muy sensibles, en el plasma casi inmediatamente después de la concepción, ya a los 9 días del pico ovulatorio de LH y 1 día después de la implantación (41). Existen pruebas que detectan su presencia en suero tan temprano como 1 semana después de la concepción, con umbral tan bajo como 2-4 mIU/mL (42). El embrión de 8 células la produce y entra al torrente circulatorio al otro día de

la implantación del blastocisto, alcanzando niveles de 100 mUI/mL a las 4 semanas después del primer día del último período menstrual; aumenta rápidamente en el plasma, casi duplicándose sus concentraciones cada 31 horas, encontrándose un pico de 100 000 mUI/mL a las 10 semanas de gestación (37). Otros han señalado que la duplicación es cada 2 días y que a los 40 días hay 6 500 mUI/mL, 100 000 mUI/mL a las 9 semanas, para luego descender y mantenerse durante el resto del embarazo entre 10 000-15 000 mUI/mL (25). Se han encontrado valores altos en embarazos múltiples, enfermedad gestacional del trofoblasto, en la isoimmunización a Rh y en el síndrome de Down y están bajas en abortos y embarazo ectópico.

Un estudio reciente demuestra que mientras más baja son las concentraciones sanguíneas de hCG, más rápido es su aclaramiento de la sangre, con un promedio de 26 días desde el momento de la evacuación uterina (43).

Pruebas utilizadas en el diagnóstico del embarazo

Luego del descubrimiento de la presencia de hCG en la orina de la mujer embarazada en el año 1927, se han desarrollado una serie de métodos biológicos e inmunológicos para su detección en orina y sangre. En el Cuadro 1 se presentan las características y métodos para la determinación de la hCG.

En Estados Unidos de Norte América se disponen de aproximadamente 40 pruebas que utilizan múltiples anticuerpos contra diferentes sitios de la hCG o las moléculas relacionadas con ella, casi todas son procedimientos inmunométricos (44).

Los métodos biológicos que detectan la presencia de hCG se basan en las cantidades que de ella se eliminan por la orina o que son encontradas en plasma o suero de la mujer embarazada. La orina de la mujer gestante, inyectada a algunos animales impúberes machos o hembras precipitan rápidamente su madurez sexual. La más antigua descansa en la demostración del efecto de la hCG excretada en orina, en caso positivo, sobre ratones infantiles hembras; es la preconizada por el investigador alemán Selmar Aschheim (Berlín, 1878-1965) conocida con el nombre de Prueba de Aschheim-Zondek. Algunos medicamentos como la aspirina y fenotiazidas pueden interferir; los barbitúricos deben omitirse 48 horas antes de realizar la prueba (26).

Eventos que condicionan poca secreción de hCG como el embarazo muy temprano, el ectópico, el depósito de fibrina en las vellosidades coriales y la disminución de la filtración renal causan resultados

Cuadro 1

Algunas características y métodos para la detección de gonadotrofina coriónica

Nombre (año) Precocidad de la prueba	Método	Animal	Medio	Sensibilidad
Aschheim-Zondek (1928) 8-11 semanas posmenstrual	Biológico	Rata hembra	Orina	10 000 UI/L
Hodben (1930)	Biológico	Rana, linfático	Orina	
Friedman (1931) 8-11 semanas	Biológico	Coneja, virgen	Orina	10 000 UI/L
Hofmann 8-11 semanas	Biológico		Suero	10 000 UI/L
Galli Mainini (1946) 8-11 semanas	Biológico		Orina	10 000 UI/L
Ortho test 6 semanas posmenstrual	Inmunológico		Orina	3 500 UI/L
Gonavislide 6 semanas posmenstrual	Inmunológico		Orina (látex)	3 500 U/I/L
Pregnosticon plana test 5-6 semanas posmenstrual	Inmunológico		Orina	2 000 UI/L
Pregnosticon All-In 5 semanas posmenstrual	Inmunológico		Orina	1 500 UI/L
Dapt-test semanas posmenstrual	Inmunológico		Orina/suero	1 000UI/L antes de 5
Gravindex 15 días postmenstrual	Inmunológico		Orina (látex)	125-150 UI/L
Radioanálisis de Membrana 4 semanas posmenstrual	RIA		Orina/ Suero	200 UI/L
Subunidad B de hCG (1971) >7 días implantación	RIA (I131))		Suero	>50 mUI/mL
Anticuerpos monoclonales 1 día de retraso menstrual			Suero	>25 mUI/mL
SPIA (1980)	Inmunoanálisis con partículas de oro		Suero	

falsos negativos; también puede negativizarse entre los 41 y 109 días del embarazo. Exámenes falsos positivos se presentan en premenopáusicas con amenorrea y en las que presentan insuficiencia ovárica primaria. Si el aparato testicular o folicular es muy sensible a la hCG, la prueba puede ser falsa positiva; por el contrario la insensibilidad de ellos mostrará falsas negativas. Había la posibilidad de hacer cuantificaciones y se lograron “estandarizar” algunas pruebas, denominadas de acuerdo al animal utilizado: unidad coneja, rata, rana etc. y se logró

obtener una unidad internacional de hCG.

Estos tipos de análisis fueron reemplazados por los inmunológicos. Las técnicas utilizadas han variado de acuerdo al laboratorio fabricante; pero en general se basan en que la presencia de hCG en orina o suero de la mujer embarazada podría aglutinar o inhibir partículas de látex o a los eritrocitos recubiertos o revestidos de hCG; se utilizaron antisueros obtenidos de conejos previamente tratados con hCG y eritrocitos de carnero o partículas de látex o carbón revestidos de hCG y por tanto sensibilizados al antisuero hCG. Son pruebas más

sensibles y rápidas que las biológicas y no necesitan animales de laboratorio. Los ensayos utilizados para diagnóstico de embarazo en la antigüedad fueron: inhibición de la hemaglutinación (45), fijación del complemento (46), precipitación del gel (47) e inhibición de la aglutinación del látex (48). También pueden producir falsas negativas o positivas por las mismas causas que en las pruebas biológicas. Asimismo pueden existir interferencias o errores de acuerdo a la forma o tiempo de utilizar las mezclas, balanceo de las láminas o el calentamiento de ellas. Las más conocidas fueron: Gravindex Test, Pregnosticon Test y Gonavis, entre otras. Más tarde, estas fueron reemplazadas por técnicas más modernas y sensibles. Se mencionan algunas:

Pruebas inmunológicas sin isótopos

Aglutinación con anticuerpos anti-hCG

Utilizan orina y suero, colocados en una preparación de partículas de látex cubiertas con anti-hCG y si se produce la aglutinación del látex, demuestra que hay hCG; por lo tanto embarazo.

Inhibición de la aglutinación con anticuerpos anti-hCG

Acá la muestra problema, orina o suero, es puesta en contacto con un suero que contiene anticuerpos anti-hCG y partículas de látex o hematíes de carnero marcados con hCG. Si no hay aglutinación la prueba es positiva.

Método Elisa (*Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*)

Su sensibilidad es buena, entre 25-50 mUI/mL (49,50).

Método inmunofluorimétrico

Mide la cantidad de fotones de los marcadores fluorescentes de anticuerpos anti-hCG monoclonales. Su sensibilidad es comparable con los radioinmunoensayos (51).

Métodos inmunológicos con isótopos

Los más comunes utilizados son: el radioinmunoanálisis (RIA) y el inmunoradiométrico (IRMA).

Método RIA

Va dirigido a anticuerpos contra la subunidad β ; es más específico y no tiene reacción cruzada con LH. Es tan sensible que puede detectar solo 1 mUI/ml de la subunidad β ; por tanto se hace positiva muy precozmente (50,51).

Método IRMA

Se utiliza un suero marcado con anti-hCG-IG ligado a un soporte de sólida fase y un segundo anticuerpo radiomarcado específico para la hCG. Su sensibilidad y especificidad son comparables con

los del RIA.

Náuseas y vómitos durante el embarazo y hCG

Aproximadamente un 60 %-80 % de las mujeres experimentan náuseas o vómitos al principio de sus embarazos. Se conoce de su existencia desde hace varios siglos, pero no se sabe con exactitud la causa (52), aunque se ha propuesto una serie de teorías que abarcan desde la presencia de tóxicos intrínsecos y extrínsecos, trastornos psiquiátricos, stress o problemas metabólicos.

Como causas endocrinas se ha sugerido que las concentraciones de estrógenos y progesterona pueden influir en su etiología ya que se elevan progresivamente con el embarazo (53).

El inicio de los síntomas se corresponde con la rápida elevación de hCG en el primer trimestre del embarazo y disminuyen con la de las concentraciones séricas de hCG entre 10-12 semanas (54). En la hiperemesis gravídica, los vómitos son tan frecuentes y severos que ameritan la hospitalización, con deshidratación, imbalance electrolítico, cetonuria y pérdida del >5 % del peso corporal, se presenta en 1/5 000 embarazos y se ha asociado con elevadas concentraciones de hCG (55).

Las náuseas, vómitos e hiperemesis gravídica son frecuentes en embarazos múltiples, enfermedades gestacionales del embarazo benignas y malignas, que como se saben cursan con concentraciones altas de hCG.

Últimamente estos síntomas, incluyendo la aversión por ciertos alimentos que ocurren en casi todas las mujeres gestantes y en todo el mundo, cuyas manifestaciones suelen aparecer y desaparecer en concordancia con la secreción de hCG normal durante el embarazo, han sido atribuidos a un mecanismo de protección al embrión que ha evolucionado desde “la era del Plio-Pleistoceno” (hace más de 500 000 años), para lo que se han propuesto varias teorías que lo avalan, como la de las fitotoxinas, las de protección del embarazo de abortos, teratogénesis, incluyendo labio y paladar hendido, o la teoría de los mecanismos biopsicológicos que ocurren como consecuencias de las 3 hormonas moduladoras de dicha “enfermedad del embarazo” (56,57).

Excesivas cantidades de hCG también se han implicado en la aparición de preeclampsia, parto pretérmino, bajo peso al nacer, fetos pequeños para la edad gestacional-retardo del crecimiento intrauterino- y muertes fetales (52,58) y se presume que en las mujeres que presentan hiperemesis gravídica hay más frecuencia de hipertiroidismo transitorio gestacional

y depresión posparto (59).

Embarazo ectópico y hCG

La hormona coriónica humana en el embarazo normal incrementa sus valores en las primeras semanas de una manera casi constante, elevándose exponencialmente, aunque no siempre de manera lineal, duplicándose los valores cada 31 h (60) y sus concentraciones en orina y sangre se correlacionan muy bien con la cantidad de trofoblasto activo, lo cual permite el seguimiento endocrinológico de los embarazos tempranos; es lógico suponer que en los embarazos extrauterinos en los cuales existe poco tejido trofoblástico sus niveles en sangre y orina sean más bajos que en los eutócicos y alto en los múltiples.

En caso de sospecha de embarazo ectópico su cuantificación seriada disminuida o disminuyendo, puede ayudar en el diagnóstico temprano y, las elevadas concentraciones por encima de los valores establecidos en los embarazos tempranos, hacen sospechar de embarazos múltiples o patología trofoblástica gestacional. La combinación de ultrasonografía transvaginal, en la cual debe observarse el saco y sus movimientos tan temprano como a las 4 semanas de retraso menstrual, con la determinación cuantitativa diaria de la β -hCG puede, casi con exactitud establecer diagnósticos muy temprano de los embarazos ectópicos. La ausencia de saco gestacional intrauterino con escasa β -hCG lo establece. Mientras que una masa amorfa ecorrefringente intrauterina con escasa o nula presencia de hCG presume muerte del embrión; distorsión del saco con iguales características de la hCG, el huevo anembrionado y múltiples sacos con o sin elevadas concentraciones de hCG hacen el diagnóstico certero de gemelaridad; pero puede haber errores en los casos de enfermedades gestacionales del trofoblasto: mola parcial con gonadotropinas normales, elevadas o bajas, ya que las molas completas generalmente cursan con gonadotropinas elevadas y útero mayor que lo esperado del retraso menstrual (60,61).

Para la valoración diagnóstica de embarazo ectópico, algunos han establecido que si no se observa un incremento del 66 % o más en 2 días, la posibilidad alta; pero el 13 % al 15 % de los ectópicos tienen incrementos normales, es decir, no cursan con ese aumento (58,59); se ha propuesto que la determinación sérica única de progesterona con niveles por debajo de 5 ng/mL sugieren ectópico y por encima de 25 ng/mL, embarazo intrauterino (62-64).

La cuantificación de hCG o sus subunidades y los

hallazgos ultrasonográficos han sido utilizados como métodos para indicar tratamiento médico, alternativo al quirúrgico; pero como las titulaciones varían de acuerdo con los autores, no hay acuerdo de cuando indicar una u otra conducta. Algunos consideran que debe ser haber menos de 10 000 mUI/mL con saco menor o igual de 3,5 cm (62); para otros 4 cm (65), mientras que Stovall y Ling (66) indican tratamiento médico cuando el saco gestacional mide menos de 3,5 cm y hay concentración sérica de hCG de 2 000 mUI/mL o menos. En 1990 el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos estableció que se puede intentar tratamiento médico con un saco que mida 3 o menos cm y una concentración estable de hCG o menores de 15 000 mUI/mL (67). Se ha utilizado tratamiento local por laparoscopia de inyecciones de metotrexate, cloruro de potasio, acompañado o no de mifepristona, o por vía sistémica a dosis variables, según la experiencia del investigador.

Embarazo múltiple

Títulos muy elevados de β -hCG pueden sugerir el diagnóstico de embarazo múltiple o enfermedad gestacional del trofoblasto. El ultrasonido ha logrado establecer casi el 100 % de los diagnósticos, sin olvidar que existe el fenómeno conocido como "fetos evanescentes" que puede ocurrir en la gemelaridad, en el cual se presume desaparición o reabsorción de fetos (68,69). Indudablemente, en la actualidad no es práctico tratar de establecer diagnóstico de embarazos múltiples, sobre la base de estudios hormonales.

Huevo ciego

Se ha definido como huevo ciego (huevo huero) cuando hay un saco gestacional con un volumen de 2,5 mL o más y la ausencia del feto al examen ultrasonográfico (61,70), aunque ecos desorganizados pueden estar presente en algunos casos, por lo que el saco no debe ser totalmente anecoico. Por su puesto la concentración de hCG debe ser reducida.

Trisomías y hCG

En 1984, Merckatz (71) notó que los embarazos complicados con trisomía 21 (T21), mejor conocida como síndrome de Down (SD), presentaban bajos niveles de AFP en suero materno. Más tarde se llegó a detectar que un 30 % de los fetos estaban afectados cuando se asociaba avanzada edad materna y bajas concentraciones de AFP, medida como múltiple de la mediana (MoM).

Las 2 primeras pruebas utilizadas en el suero de la mujer embarazada para la determinación del riesgo

fetal de SD fueron, la determinación de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A, por sus siglas en inglés) y la fracción β libre de la hormona gonadotrófica coriónica humana (β hCG). Esta última, la β hCG tiende a estar elevada y la PAPP-P, deprimida. El promedio de hCG en SD ha sido estimado en 1,9 MoM y del PAPP-A de 0,44 MoM.

Cuando se adicionó a la determinación de hCG, la del estriol (E3) en sangre materna de la población general, la sensibilidad se elevó al 60%; pero cuando se realizaba en poblaciones de 35 o más años, la sensibilidad alcanzaba hasta el 80 %, constituyéndose lo que se ha denominado “triple marcador bioquímico”. No hay acuerdo si se debe solicitar la molécula entera de la hCG o las fracciones α o β (72), aunque se nota preferencia a usar esta última.

Posteriormente apareció la determinación en sangre materna de la inhibina-A, que añadió un 5 % más de sensibilidad al marcador triple, es decir, hay un “cuarto marcador”.

Durante tres décadas se han utilizado como marcadores en suero materno: la AFP, hCG, estriol libre (E3L); este último y AFP se encuentran en bajas concentraciones en los casos de T21; mientras que la β hCG y la Inhibina A (IA) están elevadas hCG en el segundo trimestre.

En el primer trimestre la PAPP-A parece ser más sensible, la β hCG es razonablemente sensible en las semanas 8-13 de gestación. Si se combinan las 2 pruebas la sensibilidad para detectar T21 es 60 % con tasa de falsa positiva de 5 % en poblaciones no seleccionadas de < 35 años de edad, hallazgos similares a los reportados para el trimestre medio cuando se usa AFP, hCG y E3L. La sensibilidad se incrementa a 75 %-80 % con igual porcentaje de falsos positivos en mujeres de 35 o más años de edad. En casos de trisomía 18 (T18) y trisomía 13 (T13) los niveles séricos maternos de β hCG y PAPP-A en el primer trimestre están disminuidos, mientras que los fetos con anomalías cromosómicas la β hCG es normal, con PAPP-A baja (70).

Los marcadores ultrasonográficos se usan para diagnóstico de trisomías, la translucencia nucal, el hueso nasal, la velocidad del flujo sanguíneo del ductus venoso, el ángulo facial fronto-maxilar, la longitud corona rabadilla, entre otros.

Igualmente se usan técnicas no invasivas en el primer trimestre como son los estudios de células fetales en sangre o cuello uterino maternos, la evaluación de DNA tanto en células fetales de la sangre materna y el DNA que se encuentra libre en ese mismo medio (73) y más recientemente, la medición de

ADAM 12 (desintegrina A y la metaloproteinasa 12) que pertenecen a una familia de más de 30 proteínas de la superfamilia de la metzincina, de las proteasas dependientes de zinc. ADAM 12 se sintetiza como un zimógeno en la placenta y se consigue en la sangre de la mujer embarazada (74,75).

Enfermedad gestacional del trofoblasto

La enfermedad gestacional del trofoblasto (EGT) incluye una variedad de entidades o procesos patológicos derivados del corion fetal durante el embarazo. Recientemente ha sido clasificada por la Organización Mundial de la Salud en a) neoplasias malignas de varios tipos de trofoblasto como el coriocarcinoma, los tumores trofoblásticos del sitio placentario y los trofoblásticos epitelioides b) malformaciones de las vellosidades coriales que pueden predisponer a desarrollar malignidades: la mola hidatidiforme y c) 2 entidades benignas que pueden ser confundidas con otras lesiones y que corresponden a los nódulos y a los exagerados sitios placentarios.

Como la cantidad de hCG en sangre u orina es proporcional, sobre todo durante las primeras semanas del embarazo a la cantidad de tejido trofoblástico presente, en las enfermedades en la cual existe proliferación exagerada de este, la producción hormonal debe ser también exagerada. Delfs (76), hace más de 50 años logró instituir valores de 50 000 UI a los 45 días de un embarazo normal, para alcanzar el máximo de 600 000 a los 70 días, para luego descender 20 000 UI a los 100 días, tomándose como presunción diagnóstica valores por encima de los indicados (77). En la actualidad, cuando se miden niveles de β -subunidad (β -hCG), en la mola hidatidiforme completa se encuentran por encima de 50 000 mUI/mL en suero; esto, unido a la apariencia de “copos de nieve” a la ultrasonografía, hacen el diagnóstico. En la mola completa, el crecimiento uterino en la mitad de los casos, es mayor que lo esperado para la fecha de retraso menstrual, un 25 % corresponde a la fecha de amenorrea y en la restante cuarta parte puede ser menor que lo esperado. Este tipo de mola completa tiene un potencial de malignidad del 15 % al 25 % y la posibilidad del 17 % de causar metástasis a distancia. En la mola parcial o incompleta el útero suele ser más pequeño que la que corresponde a amenorrea en el 65 % de los casos; los hallazgos ecográficos no son típicos, tienen poca capacidad de dar metástasis (< 1 %) y solo un potencial de malignidad de < 5 % (78).

De acuerdo al tipo celular trofoblástico que

predomine en la enfermedad gestacional habrá mayor o menor concentración de hCG, sus fracciones, sus variantes y otras hormonas que son secretadas específicamente por estos tipos celulares. En las molas completas, por ejemplo, existe una amplia diseminación de células que inmunohistológicamente corresponde a productoras de hCG, difusas para lactógeno placentario humano (hPL) y muy poca para fosfatasa alcalina placentaria. Los tumores y el exagerado sitio trofoblástico placentario, poseen predominantemente células derivadas del trofoblasto intermedio.

El coriocarcinoma gestacional del trofoblasto es una neoplasia altamente maligna que es precedida de una mola en el 50 %, de un aborto espontáneo en el 25 %, el 22,5 % de embarazos normales y en el 2,5 % de un embarazo extrauterino (79). Para el manejo de pacientes con EGT son fundamentales las valoraciones hormonales, con pruebas confiables que determinen la molécula completa de la hCG y que deben medir todas las porciones de la hCG, particularmente la fracción libre de la subunidad β y si es posible se debería incluir la "nicked hCG" y la forma hiperglicosilada. Hay que tomar en cuenta que muchos equipos comerciales utilizados por los laboratorios no miden la fracción β y mucho menos a las últimas formas (nicked o hiperglicosilada) y las valoraciones bajas puede resultar en inapropiada conducción.

La paciente debe ser seguida por medición semanal de hCG, con pruebas que detecten la molécula entera cuya sensibilidad debe ser de 2 mUI/mL o menos hasta que sea indetectable; después de 2 determinaciones negativas semanales, se realizaran determinaciones mensuales por 6 meses y luego cada 2 meses por 6 meses más, hasta que sea segura la negatividad. Hay que dar contracepción confiable, preferiblemente con píldoras anticonceptivas combinadas. Si la caída es logarítmica se puede permitir el embarazo después de 6 meses posevacuación; pero si es lenta, el período de observación hormonal debe prolongarse. Es de suma utilidad el uso de ecografía transvaginal durante el subsiguiente embarazo y continuar la observación posparto hasta la negativización de la hCG.

El tumor del sitio placentario, término acuñado por Scully y Young (80), es un tumor maligno derivado del trofoblasto intermedio, considerado por algunos como una forma no molar de enfermedad trofoblástica (81) y solo se ha reportado un centenar de casos; en ocasiones lo han confundido con carcinoma de cuerpo y cuello uterino porque produce al igual que ellos citoqueratina,

que es un marcador de neoplasias epiteliales, pero estas no producen hPL o inhibina (88). Ya que se deriva del trofoblasto intermedio la producción de hCG o sus fracciones no son excesivas y puede ser de 75 mUI/mL en la forma no metastásica hasta 115 mUI/mL en la metastásica. Las bajas concentraciones de hCG no permiten su uso como marcador tumoral confiable y solo está presente en una tercera parte de los casos (83,84). Un estudio inglés, señalado por Dainty y col. (85), reveló concentraciones de β hCG < 1 000 mUI/mL en el 79 % de 34 pacientes analizadas y < 500 mUI/mL en el 58 %. Existe reactividad variable en la producción de β -hCG; pero los tumores se tiñen intensamente con anticuerpos para hPL y se ha reportado reactividad para esta hormona en el 96 % de los casos; son típicamente positivos de forma difusa para hPL y focalmente para hCG, mientras que lo contrario sucede en coriocarcinomas (86,87).

El tumor epitelioide trofoblástico es muy raro, se ha asociado a embarazos normales y a molas previos. Como existen pocos casos publicados no se conoce su comportamiento, sus tinciones inmunológicas se parecen a la de los tumores del sitio placentario, se piensa que se deriva del trofoblasto intermedio y que pueden ser conducidos de la misma manera. Histopatológicamente tienen rasgos epiteliales y se parecen a esos tumores, de los cuales es difícil diferenciar a menos que tengan reacción inmunohistoquímica para citoqueratina 18 e inhibina (82).

El exagerado sitio placentario, para algunos es una variante normal que no destruye ni necrosa las zonas subyacentes cuyo tejido se diferencia arbitrariamente del sitio de implantación normal con involucramiento inusual del miometrio. Es casi siempre hallazgo incidental de curetajes e histopatológica e inmunológicamente sus células son idénticas al trofoblasto intermedio, en un sitio de implantación normal. Los nódulos del sitio placentario son hallazgos de biopsias de abortos recurrentes, aborto retenido o infertilidad y puede observarse por histeroscopia, se cree que son consecuencia de pequeños remanentes en el sitio de la implantación involutiva, que logra persistir por muchos años después de un embarazo. No requieren tratamiento, igual que los exagerados sitios placentarios. Sus células se muestran negativas para inmunohistoquímica de hCG, con títulos séricos negativos, pero son positivos para fosfatasa alcalina e inhibina placentaria (82,87).

REFERENCIAS

1. Jaffe RB. The endocrinology of pregnancy. En: Yen SSC, Jaffe RB, editores. *Reproductive Endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management*. Filadelfia: W.B Saunders Co.; 1978. p.521-536.
2. Hay DL. Placental histology and the production of human choriogonadotrophin and its subunits in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95:1268-1275.
3. Buster JE, Carson SA. Endocrinology and diagnosis of pregnancy. En: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editores. *Obstetrics normal and problem pregnancies*. New York: Churchill Livingstone. 2002.p.3-36.
4. Cole LA. Individual deviations in human chorionic gonadotropin concentrations during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:349.e1-349.e7.
5. Madsen BW. Spare receptors. *Clin Exp Pharm Phys*. 1979;6:713-714.
6. Cole LA, Sutton JM. HCG test in the management of gestational trophoblastic diseases. *Clin Obstet Gynecol*. 2003;46:523-540.
7. Hoshina M, Hussa R, Pattillo R, Camel HM, Boine I. The rol of trofoblats diferenciation in the control of hCG and hPL genes. *Adv Exp Med Biol*. 1984;176:299-312.
8. Jameson JL, Hollember AN. Regulation of chorionic gonadotrophin gen expresion. *Endocrin Rev*. 1993;14:203-211.
9. Wilson L, Jr., Parsons M. Endocrinology of human gestation. En: Adashi E Y, Rock J A, Rosenwarks Z, editores. *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology*, Vol. 1. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1996.p.451-475.
10. Vaitukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 1972; 113:751-758.
11. Barnea ER, Kaplan M. Spontaneous, gonadotrophin-releasing-hormone-induced, and progesterone-inhibited pulsate secretion of human chorionic gonadotrophin in the first trimestre placenta in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69:212-214.
12. Jones SA, Brooks AN, Challis JR. Steroids modulate corticotrophin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:825-830.
13. Ren SG, Braunstein GD: Human chorionic gonadotropin. *Semin Reprod Endocrinol*. 1992;10: 95-105.
14. Mersol-Barg MS, Millar KF, Choi CM, Lee AC, Kim MH. Inhibin suppresses human chorionic gonadotropin secretion in term, but not in first trimester placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:1294-1298.
15. Cole LA, Kardana A, Andrade-Gordon P, Gawinowicz MA, Morris JC, Berger ER, et al. The heterogeneity of human chorionic gonadotropin (hCG).III. The occurrence and biological and immunological activities of nicked hCG. *Endocrinology*. 1991;129: 1559-1567.
16. Vaitukaitis JL. Ectopic hormonal syndromes. En: Yen SSC, Jaffe RB, editores. *Reproductive Endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management*. Filadelfia: W.B Saunders Co.; 1978.p.388-397.
17. Hung W, Blizzart RM, Miggeon CJ, Camacho AM, Nyham WL. Precocious puberty in a boy with hepatoma and circulating gonadotrophin. *J Pediatrics*. 1963;63:895-903.
18. Hung W, August GP, Glasgow AM. *Pediatric Endocrinology*. Garner City. Medical Examination Publishing Co. 1978.
19. Navarro C, Corretser JM, Sancho A, Rovira J, Morales L. Paraneoplastic precocious puberty. Report a new case with hepatoblastoma, review of the literature. *Cancer*. 1985;56:1725-1729.
20. Cole LA, Butler S. Hyperglycosylated hCG, hCG β and hyperglycosilated hCG β : Interchangeable cancer promoters. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2011; doi:10.1016/j.mce.2011.10.029.
21. Aschheim S, Zondek B. Anterior pituitary hormone and ovarian hormone in the urine of pregnant women. *Klin Wochenschr*. 1927;6:1322-1328.
22. Jones HW Jr. Chorionic gonadotropin: A narrative of its identification and origin and the role of Georgeanna Seegar Jones. *Obstet Gynecol Sur*. 2006;62:1-3.
23. Engle ET. Ovarian responses. Differences elicited by treatment with urine from pregnant women and by freshly implanted anterior lobe. *JAMA*. 1929;93: 276-282.
24. Gilberto AM. *Diccionario del Laboratorio clínico. Segunda reimpresión*. Bogotá. Editorial Médica Internacional LTDA: 1997.
25. Guariglia D. Diagnóstico del embarazo. Guariglia D. En: Zighelboin I, Guariglia D, editores. *Clínica Obstétrica*. 2ª edición. Caracas: Disinlimed CA; 2005.p.140-145.
26. Velásquez N. Pruebas para diagnóstico de embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2009;69:186-192.
27. Yosimoto Y, Wolfsen AR, Hirose F, Odell WD. Human chorionic gonadotrophin-like material: Presence in human normal tissues. *Am J Obstet Gynecol*. 1979; 134:729-733.
28. Odell WD, Griffin J. Pulsatil secretion of human chorionic gonadotropina in normal adults. *New Engl J Med*. 1987;317:1688-1691.
29. Bogart MH, Jones OW, Felder RA, Best RG, Bradley L. Prospective evaluation of maternal serum human chorionic gonadotropin levels in 3,428 pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:663-667.
30. Odell WD, Hertz R, Lipssett MB, Ross GT, Hammond CB. Endocrine aspects of trophoblastic neoplasms. *Clin Obstet Gynecol*. 1967;10:290-302.
31. Daiter E, Braunstein GD, Snyder PJ, Coutifaris C,

- Mastroianni L, Jr., Pavlon SN, et al. Gonadotropin-releasing hormone-dependent chorionic gonadotropin secretion in a menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1293-1297.
32. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, Ross GT. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann Intern Med.* 1973;78:39-45.
 33. Vaitukaitis JL, Ross GT, Braunstein GD, Rayford PL. Gonadotropins and their subunits: Basic and clinical studies. *Recent Prog Horm Res.* 1976;32:289-331.
 34. Chen HC, Hodgen GD, Matsuura S, LiGross LJ, Reichert LE, Birken S, et al. Evidence for a gonadotropin from non-pregnant subjects that has physical, immunological, and biological similarities to human chorionic gonadotropin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1976;73:2285-2289.
 35. Yosimoto Y, Wolfson AR, Odell WD. Human chorionic gonadotrophin-like material substance in normal human tissues. *Science.* 1977;197:575-577.
 36. Jaffe RB. The endocrinology of pregnancy. En: Yen SC, Jaffe RB, editores. *Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management.* Filadelfia: WB Saunders Co.; 1978.p.521-536.
 37. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno K, Gilstrap III LC. *Williams's Obstetrics.* 19ª edición. Norwalk CT: Appleton and Lange; 1993.
 38. Gey GO, Jones GE, Hellmam LM. The production of a gonadotropic substance (prolan) by placental cells in tissue culture. *Science.* 1938;88:306-307.
 39. Midgley AR, Pierce GB. Immunohistochemical localization of human chorionic gonadotrophin. *J Exp Med.* 1962;115:289-294.
 40. Bahl OP. Human chorionic gonadotrophin. I. Purification and physicochemical properties. II. Nature of the carbohydrate units. *J Biol Chem.* 1969; 244:575-583.
 41. Jaffe RB, Lee PA, Midgley AR Jr. Serum gonadotropin before, at the inception of, and following human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;29:1281-1283.
 42. Knuppel RA. Maternal-placental-fetal unit; Fetal & early neonatal physiology. En: Decherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N, editores. *Current diagnosis & treatment. Obstetrics & Gynecology 10 ed.* New York: McGraw-Hill, 2007. p.159-186.
 43. Chung K, Sammel MD, Zhou L, Guo W, Hummel A. Decline of serum beta-hCG and spontaneous abortion: Defining the normal curve. *Fertil Steril.* 2003;80(Suppl 3):87.
 44. Cole LA. Immunoassay of hCG, its free subunits and metabolites. *Clin Chem.* 1997;43:2233- 2243.
 45. Wide L, Gemzell CA. An immunological pregnancy test. *Acta Endocrinol (Kobenhavn).* 1960;35:261- 267.
 46. Brody S, Carlström G. Estimation of human chorionic gonadotrophin in biological fluids by complement fixation. *Lancet.* 1960;276(7141):99-102.
 47. McKean CM. Preparation and use of antisera for human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol.* 1960;80:506-511.
 48. Van Leusden HA. Hormonal changes in pathological pregnancy. En: Harris RS, Munson PL, Dicfalusy E, Glover J, editores. *Vitamines and hormones. Advances in research and applications.* New York, London: Academic Press; 1972.p.281-361.
 49. Jonanovic L, Singh M, Saxena BB, Mills JL, Tulchinsky D, Colmes LB, et al. Verification of early pregnancy test in a multicenter trial. *Proc Soc Ex Biol Med.* 1987;184:210-205.
 50. Chard T. Pregnancy test: A review. *Human Reprod.* 1992;7:701-710.
 51. Tyrey L. Human chorionic gonadotrophin. Properties and assay methods. *Semin Oncol.* 1995;22:121-129.
 52. Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC. Nauseas and vomiting of pregnancy: Endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56:775-782.
 53. Jarnfelt-Samsioe A, Samside G, Velinder GM. Nauseas and vomiting of pregnancy- A contribution to its epidemiology. *Gynecol Obstet Invest.* 1983;16:221-229.
 54. Soules MR, Hughes CL Jr., Garcia JA, Livengood CH, Prystowsky MR, Alexander E. Nausea and vomiting of pregnancy: Role of human chorionic gonadotropin and 17-hydroxyprogesterone. *Obstet Gynecol.* 1980;55:696-700.
 55. Nelson-Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: When should it be treated and what can be safely taken? *Drug Saf.* 1998;19:155-164.
 56. Profet M. Pregnancy sickness as adaptation: A deterrent to maternal ingestion of teratogens. En: Barkow JH, Cosmides L, Tooby J, editores. *The Adapted Mind: Evolutionary Psychology and the Generation of Culture.* New York: Oxford University Press; 1992.p.327-365.
 57. Cardwell MS. Pregnancy sickness: A biopsychological perspective. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67:645-652.
 58. Silva C, Pagés G. Hiperemesis gravídica. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2006;66:178-186.
 59. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic-gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1333-1337.
 60. Lenton EA, Neal LM, Sulaiman R. Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy. *Fertil Steril.* 1982;37:773-778.
 61. Velásquez N, Molina Vílchez R. Unidad fetoplacentaria. En: Zigelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica Obstétrica.* 2ª edición. Caracas: Disilinmed CA., 2005.p.105-118.
 62. Guariglia D, Zigelboim I, Quiñones-Romero R. Embarazo ectópico. En: Zigelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica Obstétrica.* 2ª edición. Caracas: Disilinmed CA., 2005.p.407-417.
 63. Colacursi N, De Francisci P, Zarcone R, Fortunato N, Passaro M, Mollo AR, et al. Time length of

- negativization of hCG serum values alter surgical o medical treatment on ectopic pregnancy. *Panminerva Med.* 1998;40:223-225.
64. Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, Van Deer Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: A meta-analysis. *Hum Reprod.* 1998;13:3220-3227.
 65. Carson SA, Buster JE. The ectopic pregnancy. *New advances in diagnosis and treatment.* *N Engl J Med.* 1993;329:1174-1181.
 66. Stovall TG, Ling FW. Single-dose of methotrexate and expanded trial. *Am J Obstet Gyn.* 1993;168:1759-1762.
 67. American College of Obstetrician and Gynecologist. *Ectopic Pregnancy.* Washington: 1990. ACOG Technical Bulletin No. 150
 68. Zigelboin I. Embarazo múltiple. En: Zigelboin I, Guariglia D, editores. *Clínica Obstétrica.* 2ª edición. Caracas. Disilinmed CA. 2005.p.491-506.
 69. Chitkara U, Berkowitz RL. Multiple getations En: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editores. *Obstetrics Normal and problem pregnancies.* New York. Churchill Livingston. 4ª edición. 2002.p.827-867.
 70. Robinson HP, Caines JS. Sonar evidence of early pregnancy failure in patiens with twin conceptions. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977;84:22-25.
 71. Merckatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:866-894.
 72. Spencer K, Tul N, Nicolaidis KH. Maternal serum free beta hCG y PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2000;20:390-394.
 73. Velásquez N. Marcadores para tamizaje de trisomías. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009;69:249-261.
 74. Wewer UM, Mörgelin M, Holck P, Jacobsen J, Lyndolph MC, Johnsen AH, et al. ADAM 12 is a Four-Leafed Clover, the exised proddomains bound to the mature enzyme. *J Bio Chem.* 2006;281:9418-9422.
 75. Shi Z, Xu W, Loechel F, Wewer UM, Murphy LJ. ADAM 12, a Desintegrin metalloprotease, interacts with insuli-like growth factor-binding protein-3. *J Bio Chem.* 2000;273:18574-18580.
 76. Delfs E. Quantitative chorionic gonadotropin. *Obstet Gynecol.* 1957;9:1-24.
 77. Wilson JR. Gestational trophoblastic neoplasm. En: Willson JR, Carrinton ER, Ledger WJ, editores. *Obsterics and Gynecology.* ST Louis. The CV. Mosby Co.; 1983.p.217-228.
 78. Nguyen CP, Bristol R. Gestational trophoblastic disease. En: Bankowski BJ, Hearne AE, Lambrou NC, Fox H, Wallach E, editores. *The Johns Hopkins Manual of gynecology and obstetrics,* 2ª edición. Filadelfia. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.p.500-510.
 79. Bentley R. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol NA.* 2003;46:513-522.
 80. Scully RE, Young RH. Trophoblastic pseudotumor: A reapraisal. *Am J Surg Pathol.* 1981;5:75-76.
 81. Shih Ie M, Kurgan RJ. Molecular basis of gestational trophoblastic diseases. *Curr Mol Med.* 2002;2:1-12.
 82. Lage JM. Gestational trophoblastic disease. En: Robboy SR, Sanderson MC, Russell P, editores. *Pathology of the female reproductive tract.* New York: Churchill Livingstone 2002.p.759-782.
 83. Ajithkumar TV, Abraham EK, Rejnishkumar R, Minimote AL. Placental Site Trophoblastic Tumor. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58:484-488.
 84. Fox H. Tumors of endometrium. En: Fletcher CDM. *Diagnostic hystopathology of tumors.* Vol. 1. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1995. p. 456-469.
 85. Dainty LA, Winter, III, WE, Maxwell GL. The clinical behavior of placental site trophoblastic tumor and contemporary methods of management. *Clin Obstet Gynecol NA.* 2003;46:607-611.
 86. Rhoton-Vlasak A, Wagner JM, Rutger JL, Baergen RN, Young RH, Roche PC, et al. Placental site trophoblastic tumor: Human placental lactogen and pregnancy-associated major basic protein as immunohistologic markers. *Human Pathol.* 1998;29:280-288.
 87. Shih IM, Kurgan RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20:31-44.