

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

“BETA – 1 – GLICOPROTEINA”

**Prueba de Inmunoensayo aplicada en embarazo ectópico
Departamento de Gineco-Obstetricia, Hospital General
San Juan de Dios Periodo Mayo – Julio de 1985**

RUBI ELENA LOPEZ REVOLARIO

GUATEMALA, AGOSTO DE 1985

I N D I C E

Pág

- I. INTRODUCCION
- II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA
- III. REVISION BIBLIOGRAFICA
- IV. MATERIALES Y METODOS
- V. RESULTADOS
- VI. ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS
- VII. CONCLUSIONES
- VIII. RECOMENDACIONES
- IX. RESUMEN
- X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS
- XI. ANEXO
- XII. FICHA RECOLECCION DE DATOS

INTRODUCCION

El embarazo ectópico representa una condición gineco-obstétrica cuyo diagnóstico diferencial incluye diversas entidades patológicas (Quiste del Ovario, Infección Pélvica Tumoral, Quiste Hemorrágico, Apendicitis, etc), las cuales retardan el manejo y tratamiento adecuado de las pacientes que lo presentan.

El presente estudio pretende establecer la utilidad de la prueba beta-1-glicoproteína (SP1), la cual fue estimada por ensayo inmunoenzimático aplicado como ayuda diagnóstica en pacientes con problemas de masa anexial que sugirió la Impresión Clínica de Embarazo Ectópico, que posteriormente fueron sometidas a cirugía abdominal para su comprobación, dato, que se relacionó con los valores del ensayo

Se estudiaron prospectivamente 20 pacientes gineco-obstétricas que consultaron a la emergencia del Hospital General San Juan de Dios durante los meses de mayo a julio de 1985; con signos, síntomas y cuyos hallazgos clínicos y datos de anamnesis, orientaron la posibilidad estudiada.

El ensayo se realizó en el laboratorio de Inmunología del Hospital General San Juan de Dios con muestras séricas tomadas previamente al tratamiento quirúrgico, consistentes en 4 ml. de sangre venosa coagulada, las cuales fueron colectadas y guardadas a una temperatura de -20°C , hasta que se realizó el ensayo.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La medición específica de las proteínas producidas por el trofoblasto placentario y su secreción en el plasma y la orina de la mujer embarazada es utilizada para detectar el embarazo temprano y como índice de la función y evolución en las demás formas de embarazo.

El aislamiento de una nueva proteína específica del trofoblasto (SP1), promueve la investigación de este material como un potencial marcador diagnóstico. La SP1, es una beta-1-glicoproteína sintetizada por las células del sincitiotrofoblasto humano. Su función no es aún conocida, aunque se cree que participa en forma fundamental como agente regulador del metabolismo de carbohidratos materno, como proteína transportadora de hormonas esteroides en la circulación materna, como proteína fijadora del hierro, o bien, como agente involucrado en la inmunosupresión. (4,7,9,12,14,16)

Estudios preliminares sugieren que la beta-1-glicoproteína es la primera en aparecer en el plasma entre los días 7 y 14 después de la fertilización y en orina a los 20 días. (4,8,16,19).

El apareamiento temprano de la SP1 en el plasma de mujeres con embarazo y otras formas de trofoblasto normal y anormal (4,8,9,17), hacen que la medida de la beta-1-glicoproteína sea un examen adicional valioso como evidencia bioquímica en aquellas situaciones en que la detección temprana se hace necesaria.

Las masas anexiales, entidades que incluyen diversos diagnósticos diferenciales, con una frecuencia aproximada de 130 casos al año; entre las cuales el embarazo ectópico es un 30o/o de las mismas (archivo del H.G.S.J.D.D. 1984), cifra que varía año con año; y representa una condición en la cual una prueba de laboratorio de rutina para embarazo, muchas veces falla, por lo tanto, pruebas más sensitivas para

Gonadotropina Coriónica humana (HCG) deben ser introducidas. Estas pruebas están siendo cada vez más importantes para el diagnóstico temprano de pacientes con esta entidad patológica.

En el presente estudio fueron seleccionadas 20 pacientes gineco-obstétricas que, por historia y hallazgos clínicos se sospechó Embarazo Ectópico, las cuales fueron sometidas posteriormente a tratamiento quirúrgico, y el resultado fue comparado con los valores de SPI tomados previo a la operación.

Se consideró importante proponer un método no invasivo de la cavidad peritoneal para el diagnóstico adecuado del embarazo ectópico no roto, cuyo diagnóstico diferencial involucra procedimientos (laparoscopia, laparotomía), los cuales conllevan el riesgo operatorio; uso innecesario de equipo y personal especializado.

REVISION BIBLIOGRAFICA

El diagnóstico de laboratorio de embarazo temprano, fue basado en la detección de Gonadotropina Coriónica humana (hCG), los cuales principiaron hace 50 años (1,18). En 1927, Aschheim y Zondek descubrieron la presencia de esta hormona en orina de la mujer embarazada, estableciendo así, la primera prueba hormonal ampliamente aceptada para embarazo. Durante el transcurso de 50 años, un número de biólogos, inmunólogos y ensayo-radio-receptores (1,18) han venido desarrollando medidas de esta hormona en los fluidos de la mujer embarazada (1,18). Varios grupos de investigadores sugirieron el posible uso de la prueba de hCG como medida de la función placentaria (1,23)

El desarrollo de estos test de embarazo están dirigidos hacia el mejoramiento de la sensibilidad y especificidad, como también rapidez, simplicidad y costo reducido. Las técnicas de prueba de embarazo pueden dividirse en 4 categorías, las cuales incluyen:

1. Bioensayos: Con el uso de animales intactos.
2. Métodos Inmunológicos: Con Hemo-o-Latex Aglutinación.
3. Radioinmunoensayo (RIA): Requiriendo la hormona y antisuero marcado.
4. Radio-receptor-ensayo (RRA): Requiriendo hormona marcada con actividad biológica y el "receptor-específico".

El mejoramiento continuado de la detección de HCG fue principalmente debido a la purificación y elucidación del aminoácido secuencial de ésta hormona no específica -alfa- subunidad y de la hormona específica -beta- subunidad. Estudios de la estructura primaria demues-

tran que la alfa y beta subunidades de esta hormona no son idénticas; se tiene revelado un alto grado de homología con la alfa subunidades de otras hormonas glicoprotéicas. La especificidad del órgano blanco es aparentemente llevada por diferencias entre la estructura de otras beta-subunidades. La comparación estructural de la Hormona Luteinizante (HL) con la Hormona Gonadotropina Coriónica humana (HCG) es de particular interés desde que éstas hormonas se unen a receptores ováricos y testiculares. Además, anticuerpos que unen la HCG no se unen con la HL, los cuales son usados como marcadores de tumores y para hacer diagnóstico de embarazo temprano, encontrándose algunos días después de la fertilización (2,3,6,8,16,15,17). Ambos indican un alto grado de homología entre alfa y beta subunidades de HCG y LH con los hallazgos interesantes de una única extensión de aproximadamente 30 aminoácidos en el COOH-Terminal de la beta-subunidad de HCG. (2,3,14).

El bioensayo de la HCG como la primera generación de pruebas de embarazo, fue descrita en ratones por Aschheim y Zondek en 1927 (1,9,18); en conejos por Friedman, Frank y Berman, y en ratas por Kupperman y asociados (1).

Los bioensayos implican la inyección de orina o suero dentro del animal intacto. La hipertrofia ovárica, hiperemia y/o hemorragia son usadas como puntos finales del ensayo. Posteriormente cambios en las especies de animales redujo el tiempo para la determinación de HCG con un pequeño cambio en la sensibilidad (18).

En 1938, Boycott y Rowlands, fueron los primeros en describir las cantidades de gonadotropina coriónica humana secretada desde el principio del embarazo normal (1,5).

En 1960, la suficiente purificación de la molécula de HCG se llevó a cabo de modo que un potente antisuero, anti-HCG podría surgir de conejos. Las uniones de HCG a células rojas y a partículas de Latex

proviene de bases de la Hemo- y -Latex Aglutinación test, los cuales fueron antes desarrollados por Wide y Gemzell (18,22,14). Estas pruebas inmunológicas provienen de la segunda generación de pruebas de embarazo cuyo tiempo y costo fueron reducidos (18).

Las pruebas de embarazo biológicas e inmunológicas tienen una sensibilidad de 500 a 1500 UI de HCG/L y en embarazos podrían ser detectadas 6 semanas después del último período menstrual con un 95o/o de exactitud. La Hemo-y-Latex aglutinación test, también mejoró su disponibilidad clínica como prueba de embarazo. Sin embargo, un gran número de embarazos tempranos normales (previo a las 6 semanas) amenazan y terminan en abortos, 50o/o en embarazos ectópicos y tumores del trofoblasto, donde los niveles de HCG fueron menores de 500 mUI/ml y no fueron detectados. En la práctica, desde el punto de vista clínico, una buena información de la paciente cuyo período menstrual fue retrasado una semana, no se tenía un método rápido de laboratorio en práctica para detectar o refutar la presencia de embarazo. Los clínicos no tienen signos físicos confiables sobre los cuales depender y solo pueden solicitar a la paciente que retorne una semana después e igual que otras veces, la Hemo-y-Latex aglutinación, podría ser negativa o dar falsos resultados (16,18).

La introducción de técnicas de radioinmunoensayo (RIA) por Yalow y Berson (25) y la obtención de HCG altamente purificada por radioisótopos marcados, dio como resultado una sensibilidad de 6 UI/L del RIA para HCG. La reacción cruzada de la HCG y la HL, fue vencida por el uso de antisuero surgido en contraste con la hormona Beta-subunidad de la HCG, por Vaitukaitis y asociados (11,21). El RIA requiere de 48-72 horas de incubación el crecimiento está representado por la 3era. técnica de avance de refinamiento adicional; la medición y provisión de HCG, instrumento extremadamente valuable en la investigación. Sin embargo, para la ejecución rápida y para la frecuencia de múltiples pruebas el ensayo no fue practicable por lo prolongado del tiempo de incubación (18,21,25).

La variación en la sensibilidad y especificidad en la estimación del anticuerpo de niveles de HCG en algunas muestras séricas, requieren extrema precaución en la comparación de datos inter-laboratorio, especialmente cuando niveles débiles de hormona fueron presentados. La modificación del RIA según una técnica de Fase-Sólida, rápidamente ejecutada, resultó en pérdida de la sensibilidad y reproductibilidad a medida que se requiere excesiva cantidad de antisuero valuable. En 1974, la introducción del Radio-receptor-ensayo (RRA) para HCG surgió de avances en las pruebas de embarazos. El "receptor" en el plasma, membranas de cuerpo lúteo bovino, provino de una proteína unida para la actividad biológicamente intacta de la molécula de HCG. El "receptor" no reconoció la Subunidad o fragmentos de HCG. La gran afinidad del receptor por la unión de la molécula de HCG, redujo el periodo total de incubación a 15 minutos.

El "receptor" en Fase-Sólida puede ser separado por simple centrifugación paso previo para producir la cantidad de hormona marcada. El ensayo completo pudo ser terminado dentro de una hora con una sensibilidad de 6 UI/L. Así el RRA combina la sensibilidad del RIA y la especificidad del Bioensayo (18,22).

El aislamiento de una nueva proteína específica del Trofoblasto (4,7,8,9,12,14,16), descrita independientemente por Tatarinov, Masyukevich y Bohn.

Esta nueva proteína también nombrada:

- Beta-Globulina Específica del Trofoblasto (B-1-GP).
- Schwangerschafts-Spezifisches Beta-1-Glycoprotein: Proteína de Fase-Sólida No. 1 (SP1).
- Proteína -C- del Plasma Asociada a embarazo (PAPP-C) ó,
- Beta-1-glicoproteína Específica de Embarazo (PSGB).

Las abreviaturas fueron adoptadas por la International Research

of Carcinofetal Proteins (14,16,19) y consecuentemente usadas en los reportes.

La beta-1-glicoproteína es sintetizada por las células del sincitiotrofoblasto humano (2,4,7,14,16,17,19,20) y secretada en la circulación materna (7,8,14,16,19). Datos preliminares sugieren que la beta-1-glicoproteína puede ser detectada en, o dentro de los 7 a 14 días después de la implantación del huevo fecundado, en suero de algunas, pero no todas las mujeres embarazadas (4,8,16,19).

La beta-1-glicoproteína específica de embarazo (SP1), es un carbohidrato-rico en glicoproteína (4) y contiene 30 residuos de aminoácidos secuenciales aproximadamente (2,3,14), teniendo un peso molecular de 90,000 Daltons (4,8,14).

La SP1 viene a ser un buen parámetro para la detección de embarazo temprano y después de ser detectada en sangre materna 7 días después de la concepción (8,16), es muy importante para el manejo clínico de pacientes con Sospecha de Embarazo Ectópico (10,13,16).

El desarrollo del RIA para SP1 conduce a mediciones más precisas y un considerable incremento en sensibilidad. Este puede ser aplicado en plasma, orina, líquido amniótico y leche materna, los valores de SP1 en éstos últimos son unas 1000 veces inferiores que en la circulación materna (1,8). La sensibilidad de esta prueba para la detección de embarazo temprano complicado en el estudio de Jouppila y Seppälä (1980), fue de 65o/o, el valor predictivo de 96o/o y de especificidad 98o/o, los cuales fueron comparados con estudios de ultrasonografía (12). En dicho estudio el embarazo ectópico fue verificado en 14 casos de 19 pacientes operadas que se admitieron con signos y síntomas de embarazo ectópico, mientras que las otras pacientes tenían hemorragia de Cuerpo Lúteo Quístico. Se demostró valores de PSBG y HCG en las pacientes con embarazo ectópico en varias muestras séricas tomadas antes de la operación, una de ellas tenía tratamiento de inferti-

lidad con bormocriptina, las muestras de sangre tomadas durante la fase lútea, ambos PSBG y HCG fueron identificados en el día 24 del día fértil. Una de las 5 pacientes con Quiste hemorrágico de Cuerpo Lúteo demostró valores detectables de PSBG y HCG en varias muestras séricas previas a la intervención. Esta paciente tenía antecedentes de aborto legal 3 meses antes, de 7 semanas de gestación el cual no fue verificado histológicamente en esa ocasión. Los resultados del estudio dieron datos de PSBG y HCG encontrados en sueros de 15 de las 19 pacientes operadas, hubo una correlación entre las concentraciones séricas de la PSBG y HCG en todos los casos. (1,8,12).

Catorce de las pacientes con reacción positiva, volvieron a presentarla después de la intervención quirúrgica, mientras que una de las pacientes que tenía hemorragia de Quiste de Cuerpo Lúteo con antecedentes de aborto, las concentraciones en ella HCG fueron decreciendo en 3 muestras consecutivas, el examen histológico reveló reacción inflamatoria en el endometrio, pero no fue identificada actividad trofoblástica. En las cuatro pacientes en quienes no se demostró elevación de PSBG y HCG sérico, se encontró que todos los casos se trataban de Hemorragia de Quiste de Cuerpo Lúteo (16).

El ensayo tiene un mínimo de detección límite de 8 microgramos (ug)/L., y un rango dinámico de 8-500 ug/L., según Gordon y Grudzinskas en 1977, la detección también fue realizada en pacientes con ruptura de embarazo tubárico (8,10,13).

Las concentraciones arriba de 50,000 ug/L., fueron establecidas en sueros de pacientes con Mola Hidatiforme, Invasiva, Coriocarcinoma y Teratoma Maligno (9,17). Con un tumor de gran peso, las concentraciones de HCG, están asociadas con grandes niveles de beta-1-glicoproteína. En general, las dos sustancias aparecen al moverlos en paralelo, pero en algunos casos, ambos, no tienen relación (15,17).

El rango de las concentraciones en embarazo normal fue

obtenido por ordenación de valores de cada semana de gestación y calculado la mediana y el 10o. y 90o. percentiles del mismo (4,7).

El rango de valores para SPI del plasma materno, mostró una distribución adecuada y la mediana se llevó igual hasta la 36o. semana de gestación y alcanzó la meseta de ahí en adelante (7,12).

Según Behringwerke A.G. Diagnostica, 1982, el rango de concentración de 3 a 300 ug/L., está cubierto por el suero estandar. En altas y bajas concentraciones la muestra deberá ser probada con diluciones apropiadas. El límite inferior en detección o de sensibilidad es de 0.3 ug/L. (Concentración de la muestra) (4).

La determinación no está afectada por suero hemolítico o lipémico, o sueros conteniendo factores reumatoideos, anticoagulantes como heparina, EDTA, o citrato no ejercen influencia en los resultados de la prueba (4).

SIGNIFICADO CLINICO:

DETECCION DE EMBARAZO TEMPRANO:

La SPI es detectable en bajas concentraciones poco después de la implantación del huevo fecundado, entre los días 7 y 14 después de la concepción. En ese momento los niveles encontrados son alrededor de 3 ug/L. y en el tiempo de retraso menstrual pueden ser de 3 a 100 ug/L. Los valores de SPI aumentan paulatinamente y alcanzan su máximo de 80 a 300 mg/L., en la semana 36 y 38 de gestación.

Después del parto la SPI es eliminada de la circulación materna en 2 semanas con una vida media de 20- 30 horas (4,7).

La determinación de SPI no está afectada por LH, FSH, HCG o por agentes que induzcan ovulación (2,4,8,17)

EMBARAZO EXTRAUTERINO.

La determinación de SP1 puede asistir el diagnóstico diferencial de embarazo ectópico y quistes ováricos benignos. Las pacientes con embarazo ectópico verificado muestran niveles detectables de 3 ug/L. En mujeres no embarazadas con quistes ováricos los niveles son inferiores a ese valor. (4).

EMBARAZO TEMPRANO:

En embarazos con síntomas de aborto, los niveles de SP1 por debajo del percentil 10o. indican que el aborto continuará. Los embarazos que continúan generalmente tienen niveles dentro del rango de referencia. (4).

EMBARAZO TARDIO:

La SP1 puede ser utilizada como índice de bienestar fetal según informes, se ha encontrado una correlación positiva entre la concentración materna de SP1, la función placentaria y el peso fetal. Los niveles debajo del rango normal se pueden encontrar en gestaciones múltiples, especialmente en el caso de embarazos patológicos asociados con retardo del crecimiento intrauterino y en preeclampsia severa con insuficiencia placentaria, asfixia perinatal, muerte fetal, incompatibilidad Rh y Diabetes Mellitus (1,4,7,12).

TUMORES:

a. Tumores Trofoblásticos:

Niveles por encima de 3 ug/L., en mujeres no embarazadas indican presencia de tumores trofoblásticos como Mola Hidatiforme o corioepitelioma, los cuales son seguidos algunas veces de coriocarcinoma. En estos tumores los niveles de SP1 pueden ser usados para diag-

nóstico y particularmente para monitoreo del tratamiento.

La aparición de niveles de SP1 en hombre implica la presencia de un tumor testicular (teratocarcinoma, carcinoma embrionario o coriocarcinoma) (4,15,17).

b. Tumores no Trofoblásticos:

La producción ectópica de SP1 se ha encontrado en algunos pacientes con tumores malignos de mama, tracto gastrointestinal, pulmón, útero y ovario, donde se pueden encontrar niveles por encima de 50 ug/L.

Cualquier tratamiento exitoso debe reflejarse en un declinar de los niveles basales (menor de 1 ug/L.) (4,15,17).

MATERIALES Y METODOS

PACIENTES GINECO-OBSTETRICAS
REACTIVOS ENZIGNOST-SPI --(BEHRING HOESCHT): ENSAYO
INMUNOENZIMATICO EN FASE SOLIDA PARA DETERMINACION
ESPECIFICA DE EMBARAZO: BETA-1-GLICOPROTEINA.

EQUIPO MEDICO Y DE LABORATORIO

PLANTA FISICA DEL DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRI-
CIA DEL HOSPITAL GENERAL DE SAN JUAN DE DIOS.

Fueron seleccionadas 20 pacientes que consul-
taron a la emergencia gineco-obstétrica del Hospi-
tal San Juan de Dios, durante los meses de mayo a
junio de 1,985, que por datos de anamnesis, sinto-
matología, signos y hallazgos clínicos orientaron
a la impresión clínica de Embarazo Ectópico.

Se estudio únicamente a 20 pacientes con diag-
nostico clínico de embarazo ectópico debido a la
poca frecuencia de casos anuales del mismo (39, archi-
vo del H.G.S.J.D.D. 1984) y a que el reactivo SPI
pierde su capacidad 4 semanas después de haber si-
do abierto, guardado a una temperatura de + 4° a +6°
C°, y a los 3 meses guardados a la temperatura de
-20° C°. (4)

Durante la admisión se les tomó muestras de
sangre venosa para los exámenes rutinarios, entre
ellas, una muestra de 4 ml. de sangre coagulada
para determinación de SPI. Dichas muestras fueron
colectadas y guardadas a una temperatura de -20° C.
(aligual que el reactivo) hasta que se realizó el
ensayo el cual fue procesado por una sola persona
Técnica de Laboratorio de Inmunología del Hospital
General San Juan de Dios, debidamente entrenada.
Las muestras fueron procesadas en grupos mayores
de 3 según se iban colectando. El tiempo de reali-

zación de test para cada grupo, fué de 6 horas .

Las pacientes fueron sometidas a otras pruebas y procedimientos utilizados en el manejo de embarazo ectópico (culdocentésis, laparoscopia), el cual fué confirmado o descartado a través de cirugía abdominal y por hallazgos histológicos de la pieza reseca-da, resultados que fueron comparados con los valores del laboratorio para beta-1-glicoproteína.

La beta-1-glicoproteína (SP1) específica de em-barazo, altamente purificado (lote No. 16334) y anti-suero de conejo. ØVAG 10/11; obtenido de Berhingwerke AG. Diagnostica (Postfach 1140, D-3550 Marburg 1, Lahn) Representante para Guatemala, Química Hoescht.

En radio-inmuno-ensayo para embarazo ectópico, la prueba tiene una sensibilidad del 65% y de especificidad el 98%, con un valor predictivo de 96% por lo que se consideró con más del 95% de confiabilidad para el ensayo inmunoenzimático (16).

REFERENCIA DE VALORES:

Concentraciones de SP1 en suero o plasma:

Personas no embarazadas: $< 1.0 \text{ ug/L.}$

Mujeres embarazadas: Desde el 7o. al 10o. día des-pués de la concepción: $> 3 \text{ ug/L.}$
después del retraso menstrual los valores están dentro de 3 y 100 ug/L.

De la 3a. a la 5a. semana de gestación: Hasta 1000 ug/L.

Embarazo ectópico: SP1 detectable $> 3 \text{ ug/L.}$

Mujeres no embarazadas y con quiste del ovario $< \text{de } 3 \text{ ug/L.}$

Fuente: (4) + ug: microgramos.

Se define como prueba SP1 Positiva para Embara-zo Ectópico los niveles $> 3 \text{ ug/L.}$ y prueba SP1 Nega-tiva, los niveles $< 3 \text{ ug/L.}$ (4,16).

El diagnóstico Anatomopatológico se basó única-mente en los casos que se reportaron como Embarazo Ectópico y/o Actividad Gestacional.

A los resultados se les aplicó pruebas matemá-ticas para determinar sensibilidad, especificidad y Valor Predictivo en base a las siguientes fórmulas:

SENSIBILIDAD: $\frac{\text{Personas enfermas con prueba positiva}}{\text{Personas enfermas con prueba positiva}}$

Todas las personas de la pobla-ción con la enfermedad

ESPECIFICIDAD: $\frac{\text{Personas no enfermas con prueba negativa}}{\text{Personas no enfermas con prueba negativa}}$

Todas las personas de la pobla-ción sin la enfermedad

VALOR PREDICTIVO: $\frac{\text{Personas enfermas con prueba positiva}}{\text{Personas enfermas con prueba positiva}}$

Todas las personas de la pobla-ción con prueba positiva

RELACION CLINICO-PATOLOGICA Y DE
EN 20 PACIENTES CON IMPRESION CLINICA
DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA
SAN JUAN DE DIOS

Diagnostico Quirúrgico	Diagnostico Patológico
Absceso Tubo-Ovárico	Necrosis e Infl Supurativa, micr
Endometriosis	Endometriosis
Embarazo Ectópico roto y Quiste Ovárico	Emb. tubo-ovári Albicans y amar
Embarazo Ectópico Organizada	Decidua Organiz Lúteo Hemorrági
Embarazo Ectópico Org.	Fibrosis e infl
Embarazo Tubárico roto	Inlamación Cr. (Embarazo Ectóp
Embarazo Tubárico Org.	Hiperplasia Ges
Embarazo Ampular roto	Inflamación Cr.
Embarazo Ectópico Org.	Inflamación Cr
Embarazo Tubárico Org.	Inflamación agu
Quiste Ovárico	Quiste Paraovári de Morgagni
Embarazo Fímbrico roto	Cambios decidua pinx
Emb. Fímbrico-Ovarico	Embarazo Ectópi
Embarazo Ectópico roto	Embarazo Ectópi
Embarazo Ampular Org.	Decidua Necrót des coriales
Embarazo Ectópico roto, Quiste Dermoide	Embarazo Ectópi
Embarazo Tubárico roto	Inflamación agu
Embarazo Ampular Org.	Hematosalpinx, flamación aguda
Embarazo Ectópico Org.	Fibrosis e infl (Emb. Ect.).
Quiste Retorcido del Ovario y Emb. In Utero	Cistoadenoma S

Fuente: Boleta de recolección de dato
+SP1: beta-1-glicoproteína. Emb. Org.
Cr.: Crónica Emb. Ect.: Embarazo Ectópico

RELACION CLINICO-PATOLOGICA Y DE
EN 20 PACIENTES CON IMPRESION CLINICA
DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA
SAN JUAN DE DIOS

Diagnostico Quirúrgico	Diagnostico Patológico
Absceso Tubo-Ovárico	Necrosis e Infl Supurativa, micr
Endometriosis	Endometriosis
Embarazo Ectópico roto y Quiste Ovárico	Emb. tubo-ovári Albicans y amar
Embarazo Ectópico Organizada	Decidua Organiz Lúteo Hemorrági
Embarazo Ectópico Org.	Fibrosis e infl
Embarazo Tubárico roto	Inlamación Cr. (Embarazo Ectóp
Embarazo Tubárico Org.	Hiperplasia Ges
Embarazo Ampular roto	Inflamación Cr.
Embarazo Ectópico Org.	Inflamación Cr
Embarazo Tubárico Org.	Inflamación agu
Quiste Ovárico	Quiste Paraovári de Morgagni
Embarazo Fímbrico roto	Cambios decidua pinx
Emb. Fímbrico-Ovarico	Embarazo Ectópi
Embarazo Ectópico roto	Embarazo Ectópi
Embarazo Ampular Org.	Decidua Necrót des coriales
Embarazo Ectópico roto, Quiste Dermoide	Embarazo Ectópi
Embarazo Tubárico roto	Inflamación agu
Embarazo Ampular Org.	Hematosalpinx, flamación aguda
Embarazo Ectópico Org.	Fibrosis e infl (Emb. Ect.).
Quiste Retorcido del Ovario y Emb. In Utero	Cistoadenoma S

Fuente: Boleta de recolección de dato
+SP1: beta-1-glicoproteína. Emb. Org.
Cr.: Crónica Emb. Ect.: Embarazo Ectópico

CUADRO No. 2

RELACION DE LA PRUEBA BETA-1-GLICOPROTEINA Y EMBARAZO EN 20 PACIENTES ESTUDIADAS CON IMPRESION CLINICA DE EMBARAZO ECTOPICO DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, MAYO A JULIO DE 1985

Diagnóstico Clínico de Embarazo Ectópico	Positiva	Negativa
	18 90%	2 10%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO No. 3

DIAGNOSTICO QUIRURGICO Y RESULTADO SPI EN 20 PACIENTES DE DIAGNOSTICO CLINICO DE EMBARAZO ECTOPICO

	SI (+)	NO (-)	Total
Resultado > 3ug/L. (+)	16	2	18
SPI < 3ug/L. (-)	0	2	2
Total	16	4	20

Fuente: Cuadro No. 1

Prueba de:
Sensibilidad: 100%
Especificidad: 50%
Valor Predictivo: 88.8%

CUADRO No. 4

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO Y RESULTADO DE SPI
 EN 20 PACIENTES CON DIAGNOSTICO CLINICO DE
 EMBARAZO ECTOPICO
 HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS
 MAYO A JULIO DE 1985

Resultado		SI	NO	TOTAL
SPI	>3ug/L. (+)	14	4	18
	<3ug/L. (-)	0	2	2
Total		14	6	20

Fuente: Cuadro No. 1
 Sensibilidad: 100%
 Especificidad: 33.3%
 Valor Predictivo: 77.7%

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Según los resultados obtenidos en el presente trabajo (Cuadro No. 1) se encontró 16 casos con Diagnóstico Quirúrgico de Embarazo Ectópico y 14 casos con Diagnóstico Patológico del mismo.

Se encontró errores diagnósticos como en los casos en que se reportan únicamente "Fibrosis e Inflamación Crónica" a pesar de que en otros reportes patológicos tienen el mismo informe pero con la aclaración de que se trata además de un Embarazo Ectópico. El resto de 16 casos con diagnóstico de Embarazo Ectópico, coinciden el diagnóstico quirúrgico con el Patológico.

En lo que respecta a los niveles del SP1 encontrados en las pacientes, se observó que en la mayoría de reportes de laboratorio, coinciden con la tabla de referencia de valores (4) en la que los Embarazos Ectópicos, la SP1 detectable es $>3\mu\text{g/L.}$, no habiendo límite superior.

Se observaron casos en que los niveles de SP1 se presentaron arriba de $1000\mu\text{g/L.}$, que es el resultado reportable de la tercera a la quinta semana de gestación con actividad trofoblástica normal.

Los 4 casos por arriba de este valor, encontrados probablemente a causa de actividad trofoblástica no comprobada en sitios ectópicos, o bien en pacientes de historia de abortos previos recientes a la toma de la muestra para SP1.

En un caso se encontró un nivel de SP1 no esperado (200,000) siendo este, un quiste retorcido del ovario acompañado de embarazo intrauterino, pudiendo ser la causa, actividad trofoblástica anormal, ya que se considera Embarazo Patológico. (1,3,4,7).

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Según los resultados obtenidos en el presente trabajo (Cuadro No. 1) se encontró 16 casos con Diagnóstico Quirúrgico de Embarazo Ectópico y 14 casos con Diagnóstico Patológico del mismo.

EMBARAZO ECTÓPICO

Se encontró errores diagnósticos como en los casos en que se reportan únicamente "Fibrosis e Inflamación Crónica" a pesar de que en otros reportes patológicos tienen el mismo informe pero con la aclaración de que se trata además de un Embarazo Ectópico. El resto de 16 casos con diagnóstico de Embarazo Ectópico, coinciden el diagnóstico quirúrgico con el Patológico.

Resultado	Cuadro No. 1	Referencia (4)
Resultados $>3\mu\text{g/L.}$ (+)	14	18
Resultados $<3\mu\text{g/L.}$ (-)	0	3
Total	14	20

Fuente: Cuadro No. 1

Sensibilidad: 100%

Especificidad: 33.3%

Valor Predictivo: 71.4%

Valor Predictivo: 0%

Un caso que se trató de una paciente con quiste Paraovárico e Hidátide de Morgagni, tenía historia de aborto espontáneo y LIU realizado 6 días previo a la exploración quirúrgica; el nivel de SPI encontrado nos muestra según estudios anteriores (12,16) que es posible la presencia sérica de SPI hasta 2 semanas después del parto.

Solamente 2 casos mostraron niveles de SPI menores de 3 ug/L., cuyo diagnóstico Quirúrgico e Histopatológico descartó la entidad estudiada, siendo un absceso Tubo-Ovárico y Endometriosis, respectivamente. (4, 12, 16).

Para este trabajo y tipos de pacientes, el ensayo inmunoenzimático SPI, fue una prueba útil como ayuda diagnóstica en donde se sospechó embarazo Ectópico. Se pudo observar que la sensibilidad de la prueba tanto para el Diagnóstico Quirúrgico como Anatomopatológico fue del 100%, esto es la capacidad de dicha prueba para detectar pacientes con embarazo ectópico, a quien realmente lo presentó.

Con respecto a la especificidad de la prueba, varió dependiendo del diagnóstico, ya que el diagnóstico Quirúrgico fue el 50% y su valor predictivo de un 88.8%, en el Diagnóstico Anatomopatológico fue del 33.3% y 77.7% respectivamente. Esto puede deberse a que en los Diagnósticos Quirúrgicos, hay margen de error elevado que depende de la experiencia del profesional que lo realiza.

En cuanto al Diagnóstico Anatomopatológico, dichos resultados pueden explicarse ya que este diagnóstico se considera de certeza y es el más aceptado. Por lo que se evidencia de que existe la probabilidad de tener un número mayor de falsos positivos, o de detectar como enfermo a quien realmente no lo está.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Para este trabajo y el tipo de pacientes se puede concluir que:

- 1.- El ensayo inmunoenzimático SPI fue una prueba útil como ayuda diagnóstica.
- 2.- Para el Diagnóstico Quirúrgico se tuvo una sensibilidad de la prueba de 100%, especificidad 50% y un valor predictivo de 88.8%.
- 3.- Para el Diagnóstico Anatomopatológico se tuvo una sensibilidad de la prueba de 100%, especificidad de 33.3% y un valor predictivo de 77.7%.

Por lo que se recomienda tener en cuenta la importancia de confirmar el Potencial Diagnóstico de la prueba, comprobando su utilización más ampliamente en estudios posteriores que puedan aportar valor científico más amplio y adecuado, para este tipo de estudios.

RESUMEN

El presente estudio fue realizado en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Juan de Dios, en donde se trabajó una muestra de 20 pacientes gineco-obstétricas que consultaron con signos, síntomas y cuyos hallazgos clínicos y datos de anamnesis sugirió la impresión clínica con embarazo ectópico, durante el período de mayo a julio de 1985.

En dichas pacientes fue estimada la prueba SP1 (beta-1-glicoproteína) por ensayo inmunoenzimático en muestras séricas tomadas antes de ser sometidas a cirugía abdominal, cuyos valores fueron comparados con los diagnósticos quirúrgico y Anatomopatológico.

Para este trabajo y tipos de pacientes, el ensayo inmunoenzimático SP1 fue una prueba útil como ayuda diagnóstica en donde se sospechó un Embarazo Ectópico.

Se encontró 16 casos con Diagnóstico Quirúrgico de Embarazo Ectópico y 14 casos con Diagnóstico Patológico del mismo. Se pudo observar que la sensibilidad de la prueba SP1 tanto para el diagnóstico quirúrgico como anatomopatológico fue del 100%, no así la especificidad la cual fue de 50% y 33.3%, respectivamente, probablemente debido a que en los diagnósticos quirúrgicos hay margen de error dependiendo de la experiencia del profesional que lo realiza. Así mismo el valor predictivo obtenido para los casos falsos positivos para el diagnóstico quirúrgico fue de 88.8%, probablemente a causa de actividad trofoblástica no comprobada en focios ectópicos o bien, a pacientes de historia de aborto previo, reciente a la toma de la muestra para SP1 (16). Al mismo tiempo, el valor predictivo para el diagnóstico anatomopatológico fue de 77.7%, ya que se considera de más certeza, por lo tanto, de mayor aceptación.

No se calculó valor predictivo para falsos negativos ya que no los hubo.

Los niveles de SPI encontrados en la mayoría de las pacientes coinciden con la tabla de referencia de valores (4) en la que en Embarazo Ectópico, la SPI es mayor de 3 ug/L.

Solamente 2 casos mostraron niveles SPI menores de 3 ug/L., en donde los Diagnósticos Quirúrgico y Patológico descartó la entidad estudiada, siendo éstos Endometriosis y Absceso Tubo-ovárico, respectivamente.

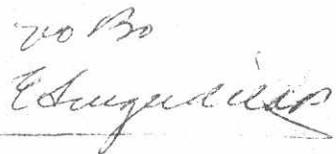
Para finalizar, se concluyó que el ensayo inmunoenzimático SPI fue una prueba útil como ayuda diagnóstica, por lo que se recomienda tener en cuenta la importancia de confirmar el potencial diagnóstico comprobando su utilización más ampliamente en estudios posteriores con el propósito de que en un futuro no muy lejano, podamos ofrecerle pronta y acertada atención a las pacientes que presenten esta grave complicación Gineco-Obstétrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Braunstein, G.G. et al. First-trimester chorionic gonadotropin measurements as an aid in the diagnosis of early pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1978 May 1; 131(1): 25-32
2. Birken, S. et al. Isolation and amino acid sequence of COOH-terminal fragments from the B-subunit of human chorionic gonadotropin. *J Biol Chem* 1977 Aug 10; 252(15):5386-5392
3. Braunstein, G.D. et al. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976 Apr 1; 126(7):678-681
4. Behring Institute (Marburg) et al. Enzignost SPI; enzyme immunoassay for determination of pregnancy-specific B-1-glycoprotein. w.p. 1982. w.p. (photocopy)
5. Boycott, M. et al. The biological nature and quantitative variation of the gonadotropic activity of pregnant women's serum. *Br Med J* 1938 May 21; 1(4037):1097-1100
6. Carlsen, R.B. et al. Human chorionic gonadotropin linear amino acid sequence of the B-subunit. *J Biol Chem* 1973 Oct 10; 248(19):6810-6827
7. Gordon, Y. B. et al. Concentrations of pregnancy-specific B-1-glycoprotein in maternal blood in normal pregnancy and intrauterine growth retardation. *Lancet* 1977 Feb 12; 1(8007):331-333

8. Grudzinskas, J.G. et al. Specific and sensitive determination of pregnancy-specific B-1-glycoprotein by radioimmunoassay. *Lancet* 1977 Feb 12; 1(8007):333-335
9. Hellman, L.M. y J.A. Pritchard. La placenta y membranas fetales. En su: *Williams obstetricia*. 2. ed. México, Salvat, 1983. 967p. (pp.125-126)
10. Hellman, L.M. y J.A. Pritchard. Embarazo ectópico. En su: *Williams obstetricia*. 2. ed. México, Salvat, 1983. 967p. (pp.425-444)
11. Hellman, L.M. y J.A. Pritchard. Diagnóstico del embarazo. En su: *Williams obstetricia*. 2. ed. México, Salvat, 1983. 967p. (pp.210-212)
12. Jouppila, P. et al. Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein in complications of early pregnancy. *Lancet* 1980 Mar 29; 1(8170):667-668
13. Novak, E.R. y J.G. Seegar. et al. Embarazo ectópico. En su: *Ginecología*. 9. ed. México, Interamericana, 1977. 794p. (pp.551-564)
14. Rosen, S. W. et al. Human fibroblast produce "pregnancy-specific" beta-1-glycoprotein in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1979 Aug 1; 134(7):734-738
15. Rutanen, E.M. et al. Pregnancy-specific B-1-glycoprotein in trophoblastic disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 Jan; 50(1):57-61
16. Seppälä, M. et al. Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein in ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Jan 15; 136(2):189-193

17. Searly, F. et al. Serum -SP1- pregnancy-specific beta-1-glycoprotein in choriocarcinoma and other neoplastic disease. *Lancet* 1978 Mar 18; 1(8064):579-581
18. Saxena, B.B. et al. Diagnosis and management of pregnancy by radioreceptorassay of human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1978 May 1; 131(1):97-107
19. Seppälä, M. et al. Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein and chorionic gonadotropin-like immunoreactivity during the latter half of the cycle in women using intrauterine contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 Jun; 47(6):1216-1218
20. Sodeman, W.A. y Sodeman Jr. *Endocrinología. En su: Fisiopatología clínica*. 5. ed. México, Interamericana, 1978. 952p. (pp.861-862)
21. Vaitukaitis, J.L. et al. A radioimmunoassay which specially measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1972 Jul 15; 113(6):751-758
22. Wide, L. Early diagnosis of pregnancy. *Lancet* 1969 Oct 25; 2(7626):863-864
23. Wide, L. An immunological method for the assay of human chorionic gonadotropin. *Acta Endocrinol* 1962 Jun; 40 (suppl 70):111
24. Wide, L. et al. An immunological pregnancy test. *Acta Endocrinol* 1960 Oct; 35(2):261-267
25. Yalow, R.S. et al. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960 Jul; 39(7):1157-1175



Universidad de San Carlos de Guatemala
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
 OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ DIRECCION: _____

REG. MED. _____ REG. PATOLOGICO: _____

EDAD: _____ G. _____ P. _____ AB _____ C. _____

FUR _____ CICLOS _____ HV _____ UP _____

DETALLES CLINICOS:

DOLOR PELVICO: _____

AMENORREA: _____

NAUSEAS: _____

VOMITOS: _____

TURGENCIA MAMARIA: _____

FIEBRE: _____

EXAMEN PELVICO:

HEMORRAGEA (CARACTERISTICAS): _____

MASA ANEXIAL: _____

CULDOCENTESIS: _____

LAPAROSCOPIA: _____

IMPRESION CLINICA DE INGRESO: _____

DIAGNOSTICO QUIRURGICO: _____

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO: _____

RESULTADOS DEL ENSAYO:

NIVELES SERICOS DEL SPI: _____

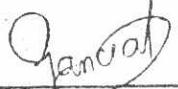
CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS
DE LA SALUD
(C I C S)

FORME:


Dr. Héctor I. Rosas Estrada
ASESOR.

Dr. Héctor Rosas Estrada
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado 4468

SATISFECHO:


Dr. Luis Felipe García Ruano
REVISOR.
Dr. LUIS F. GARCIA RUANO
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado, 1931

OBADO:


DIRECTOR DEL CICS

MPRIMASE:


Dr. Mario René Moreno Canbara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 5 de Agosto de 1985.

conceptos expresados en este trabajo
responsabilidad únicamente del Autor.
lamento de Tesis, Artículo 23).