*TRABAJOS DE INGRESO*

# Significado clínico de la gonadotropina coriónica humana

AQUILES R. AYALA*

*Para reconocer el significado clínico de la gonadotropina coriónidc humana (HCG) se han tenido que instrumentar técnicas con alta sensibilidad y especificidad para una cuantificación eficiente. Las técnicas que se describen aquí, se han incorporado a varios sistemas que miden HCG en distintos líquidos biológicos. En los diferentes modelos de aplicación se ha encontrado que: a. HCG aparentemente se secreta en forma autónoma; b. exhibe una disociación en la formación de subunidades a lo largo del embarazo; c. su medición puede servir en la monitorización de cáncer y otras enfermedades; d. su producción por célula por día es mayor en el embarazo normal que en la enfermedad trofoblástica gestacional; e. HCG al parecer, tiene varias funciones durante la gestación.*

CLAVES: Gonadotropina coriónica humana, subunidad alfa, subunidad beta, carboxibeta.

En 1987 se cumple el 60 aniversario del descubrimiento, por Aschheim y Zondek, de la actividad gonadotropa contenida en la orina de mujeres embarazadas.[1] La sustancia responsable de esta actividad, la gonadotropina coriónica (HCG), ha sido ampliamente estudiada, sobre todo en los últimos veinte años, definiéndose aspectos estructurales y biológicos inherentes a su configuración. Sin embargo, su impacto clínico se ha circunscrito al diagnóstico de embarazo, al seguimiento de la neoplasia trofoblástica gestacional y al tratamiento de la esterilidad. En comparación con otras sustancias afines, como la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo-estimulante (FSH) de origen hipofisario, que tienen acciones muy específicas, a la HCG todavía no se le ha caracterizado del todo en cuanto a su papel en el humano, si bien se ha observado que influye en la diferenciación gonadal fetal,[2-7] el mantenimiento del cuerpo lúteo en el embarazo,[8-12] y la esteroidogénesis en la unidad fetoplacentaria.[13-15]

El reconocimiento de su significado clínico se ha hecho difícil, en parte, por las limitaciones de la metodología existente para su cuantificación y el desconocimiento de la acción de HCG. En este sentido, el autor ha generado algunas observaciones durante los últimos diez años, que son expuestas a continuación. Se les ha catalogado como sigue:

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 26 de agosto de 1987.

* División de Investigación Biomédica, Instituto de Perinatología.

a) metodología para medir HCG; b) caracterización inmunológica de las subunidades de HCG; y c) su fisiología cinética.

### Instrumentación de la metodología para medir HCG

La mayoría de las pruebas a las que tiene acceso el clínico y las de mayor utilidad para medir HCG, se basan en una reacción antígeno-anticuerpo, para formar un completo inmunoprecipitable que ha dado lugar a pruebas de fijación de complemento, inmunoprecipitación con látex o con eritrocitos sensibilizados con HCG, y otras, todas ellas con sensibilidad variable, casi siempre por arriba de 2 000 UI/L.[16] Estas características hacen que las pruebas empleadas en clínica sean de eficiencia limitada, sobre todo en los casos de seguimiento de la neoplasia trofoblástica gestacional, pues toda paciente con producción de HCG por debajo de la sensibilidad de la prueba se cataloga como curada, cuando puede no estarlo. De aquí que por algún tiempo se hayan efectuado investigaciones tendentes a incrementar la eficiencia en la detección de HCG.

Así, en el año 1966, Odell y col llegan a desarrollar el primer radioinmunoanálisis (RIA) para HCG, con sensibilidad de 10 mUI/ml, aunque de escasa especificidad.[17] En 1972, Vaitukaitis y col, aprovechando algunas características estructurales de HCG, así como por un mayor conocimiento de sus determinantes antigénicas, generan un radioinmunoanálisis contra una fracción de HCG (subunidad beta), de muy alta sensibilidad ($>5.0$ mUI/ml o $>1.0$ ng/ml) y especificidad.[18] A pesar de este último avance, se han encontrado otras limitaciones, como son que este sistema no se presta para utilizarse en orina, efectos inespecíficos del plasma que contribuyen a variaciones en la lectura de los resultados y asimismo, limitaciones para el rastreo de pacientes con embarazo molar o cariocarcinoma.[19]

La gonadotropina coriónica humana es una glucoproteína que se sintetiza y secreta normalmente por el sincicio-trofoblasto de la placenta y que se halla constituida por dos subunidades denominadas alfa y beta,[20,21] contra las cuales se han podido formar anticuerpos para su uso en sistemas de radioinmunoanálisis.[22,23]

La subunidad beta de HCG contiene 30 a 33 aminoácidos extra (carboxi-terminal), que no existen en otras glucoproteínas semejantes, como LH, FSH y tirotropina (TSH), con los que se ha podido inmunizar conejos para la formación de anticuerpos anticarboxi-beta-HCG (anti-COOH-beta-HCG), también utilizables en métodos de inmunoprecipitación para la determinación de HCG con alto grado de especificidad. Las ventajas de estos anticuerpos se han utilizado en un sistema de RIA que cuantifica HCG urinaria, obtenida primero mediante concentración de HCG por el método de kaolín-acetona[24] y una extracción subsecuente del preparado (15.0 ml) de kaolín-acetona, utilizando un absorbente grupo-específico, la concanavalina-A.[25]

En muestras de orina obtenidas de pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional, se obtuvo una correlación directa entre los niveles de HCG detectados por radioinmunoanálisis y los estimados por bioensayo, mediante el peso uterino de rata.[126] Se determinaron también niveles de HCG en sujetos individualmente en suero y orina obtenidos un mismo día. Cuando los niveles en suero eran claramente detectables en el radioinmunoanálisis para beta-HCG ($>1.0$ ng/ml), la cantidad de HCG medida en el concentrado de orina excedía 500 ng/24h. Los concentrados preparados de la orina de individuos normales contenían una sustancia glucoproteica semejante a HCG, con determinantes antigénicos similares al péptido terminal COOH-beta-HCG. En términos de los límites de inmunorreactividad de HCG medida en concentrados de orina de sujetos normales (6-52 ng/24 h), se comprobó la detección sensible y específica de HCG urinaria en tanto que en el suero de pacientes con HCG en circulación, permaneció negativa en determinación mediante RIA convencional, de la subunidad beta de HCG. Con esto se demuestra que la purificación parcial y concentración de HCG urinaria y su radioinmunoanálisis subsecuente, provee un método altamente sensible y confiable para la detección de HCG en orina. El desempeño comparativo de este sistema se puede apreciar en el Cuadro I.

El uso de anticuerpos específicos anti-COOH-beta-HCG puede aplicarse indistintamente a los radioinmunoanálisis de suero u orina en forma directa.[19] La utilidad del método quedó demostrada en un experimento ulterior, cuando se estudió un grupo de mujeres que padecían enfermedad trofoblástica gestacional.[27] En dos de ellas, que exhibían niveles de HCG urinaria persistentemente positivos por espacio de dos a seis semanas, aun cuando los niveles en suero (beta-HCG-RIA) no eran detectables, el radioinmunoanálisis del concentrado en orina pudo predecir la eventual reaparición de HCG en suero. En mujeres cuya enfermedad remitió, los niveles en suero y orina de HCG disminuyeron progresiva y paralelalemente.

La metodología descrita fue incorporada a otros sistemas, particularmente los que no son de radioinmunoanálisis, por ser éste de empleo limitado en México. Así por ejemplo, se comprobó que con el uso de antisuero anti-COOH-beta-HCG, se puede incrementar la sensibilidad de las pruebas de inmunoaglutinación con látex,[16] y que al concentrarse orina o plasma crudos con concanavalina-A (Con-A) las pruebas de aglutinación mejoraban en su desempeño hasta en un 100 por ciento.[28] Asimismo fue posible hacer que el radioinmunoanálisis de beta-HCG se aplicara en orina y suero indistintamente, sin necesidad de que se trataran las solu-

**Cuadro I**

**Métodos para determinar gonadotropina coriónica (HCG) en plasma u orina del humano**

| Análisis | Sistema u objeto de prueba | Sensibilidad | Referencia |
|---|---|---|---|
| Ensayo biológico | Peso uterino de la rata | 0.1 | Klinefelter HF y col, J Clin Endocrinol 3:529, 1943. |
| | Próstata ventral de la rata | 0.25 | Diczfalusy E y col, Acta Endocrinol 5:226, 1950. |
| | Ovulación en coneja | 40.0 | Friedman MH, J Pharm Exp Ther 45:7, 1932. |
| *In vitro* | Preparación cuerpo lú- | 3.0 mIU/ml | Sasena y col, Sciense 184:793, 1974. |
| | Preparación célula | 20.0UIU/ml | Dufau y col, J. Clin Endocrinol Metab 39:610, 1974. |
| Inmunoensayos | Inhibición-aglutinación | O.3 mIU/ml | Wide & Gemzell, Acta Endocrinol 35:261, 1960. |
| | RIA-anti-HCG | 10.0 mIU/ml | Odell WD y col, Metabolism 15:287, 1966. |
| | RIA-anti-beta-HCG | 5.0 MIU/ml | Vaitukaitis JL y col, Am J Obstet Gynecol 113:571, 1972. |
| | RIA-concentrado orina | 0.6-5.0 UIU/ml | Ayala AR y col, J. Clin Endocrinol Metaba 47:767, 1978. |

RIA = Radioinmunoanálisis; los valores sin unidad de medición corresponden a un valor arbitrario mínimo detectable (IU) para provocar un estímulo.

ciones biológicas con mejoras notables de sensibilidad.[29] Además, mediante el uso de concanavalina-A se pudo extraer y concentrar glucoproteínas de varias muestras biológicas.[30] Por ejemplo, la sensibilidad efectiva para la detección de tirotropina humana (TSH) en el suero se mejoró aproximadamente cinco veces, al concentrarse 1.5 ml de suero con Con-A. La purificación parcial de la glucoproteína dopamina-beta-hidroxilasa del suero permitió eliminar otros factores existentes en plasma que interferían con la medición de actividad enzimática. La técnica ha podido aplicarse también en el estudio de hormonas glucoproteicas afines, como LH-FSH,[31] y en el análisis de preparados comerciales con actividad gonadotropa.[32]

### Caracterización inmunológica de las subunidades de HCG

Como ya se ha señalado, la coriogonadotropina (HCG) comparte con LH, FSH y TSH semejanzas estructurales, que ha hecho difícil estudiarlas separadamente. Desde el punto de vista inmune y de conformación, estas cuatro sustancias glucoproteicas guardan estrecha similitud entre sus subunidades alfa.[33,34] Sin embargo, llama la atención que puedan tener acciones biológicas diferentes, lo que se asume es debido a la subunidad beta, por la que una misma molécula es diferente en configuración y propiedades en animales de distinta especie.[35] Por otro lado, es poco lo que se conoce acerca de la capacidad de interacción de los anticuerpos distintos a anti-beta-HCG, particularmente anti-alfa HCG. Por este motivo se decidió estudiar el carácter de precipitación del anticuerpo anti-alfa-HCG, comparándolo con anticuerpos anti-alfa y beta-LH-FSH-TSH respectivamente.[36] En la figura 1 se hallan ilustradas las curvas de inhibición generadas con el antisuero anti-alfa-HCG, el cual exhibió una reacción cruzada del 4.0 por ciento. El anticuerpo anti-alfa-FSH desconoció a la totalidad de las hormonas glucoproteicas estudiadas. Contrario a esto,

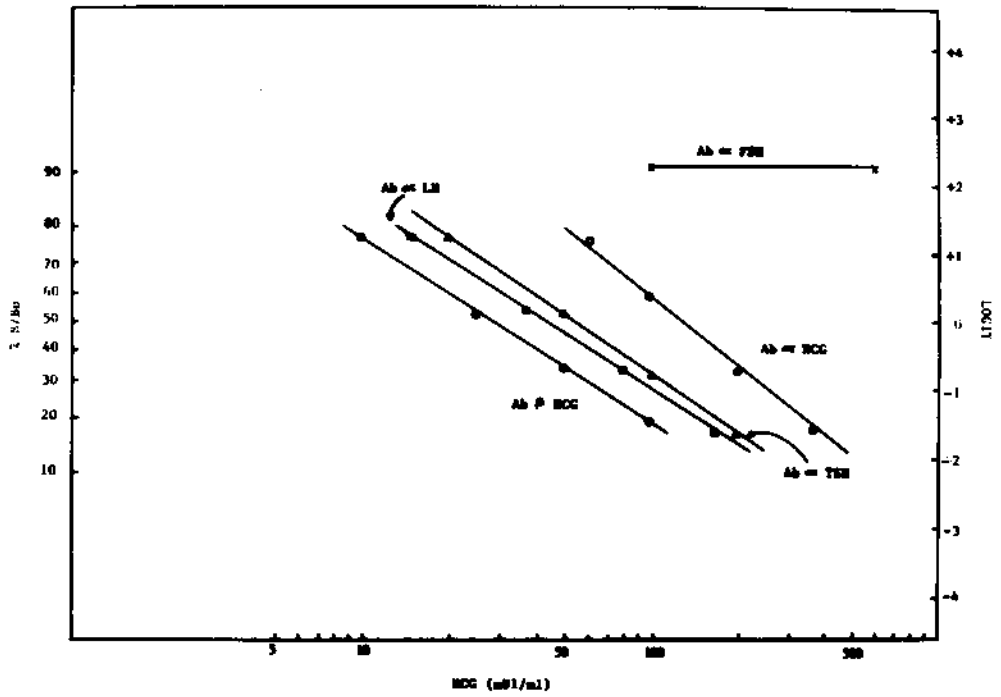


Fig. 1. Curvas de inhibición (B/Bo) generadas con HCG-I-125 y antialfa-HCG (1:20000). La reacción cruzada para HCG fue de 4.0 por ciento; FSH 0.0 por ciento; LH 5.2 por ciento; y TSH 4.8 por ciento. La sensibilidad del radioinmunoanálisis fue de 5.0 ng/ml (>50 mUI/ml).

anti-alfa-TSH inhibió la fijación de hormonas radioyodadas en forma casi armónica y en ocasiones de mayor intensidad de como lo hicieron los anticuerpos dirigidos contra la estructura íntegra de LH, FSH y HCG.

Otro tanto, aunque en forma menos prominente, se observó también con el anticuerpo anti-alfa-LH. El anticuerpo anti-alfa-HCG reaccionó en forma poco acentuada con los radioinmunoanálisis de FSH, HCG exhibió conducta semejante a anti-alfa-LH, y TSH en el radioinmunoanálisis para TSH y no exhibió reacción alguna con el radioinmunoanálisis de LH. En los RIA homólogos sólo anti-alfa-FSH no reconoció a la hormona íntegra libre.

Los resultados de estas investigaciones resaltan principalmente la ausencia de homogeneidad de los anticuerpos dirigidos contra la subunidad alfa glucoproteica para precipitar sustancias homólogas o heterólogas íntegras. Esto se contrapone a observaciones previas, en el sentido de que la semejanza estructural y antigénica de hormonas glucoproteicas en la misma especie yace en la subunidad alfa,[36] En nuestro estudio se observó una mejor uniformidad de interacción antigeno-anticuerpo en los ensayos para HCG, lo que coincide con otras observaciones.[21] La razón de esto parece tener bases filogenéticas, ya que se ha considerado a HCG como la hormona precursora de las hormonas glucoproteicas, sin perder su carácter primitivo, puesto que se desconoce su significado biológico en el ser humano y particularmente durante el embarazo, además de que posee actividad intrínseca de TSH. El comportamiento heterogéneo de los anticuerpos, por lo tanto, quizá sea debido a diferencias en las determinantes antigénicas, lo que constituye una propiedad inherente a los antígenos en general,[34] a pesar de que puedan tener pesos moleculares equivalentes o conformación semejante.

Uno de los hechos más sobresalientes fue la incapacidad demostrada por anti-alfa-FSH para precipitar los diferentes tipos de hormona intacta incluidos en el sistema de radioinmunoanálisis, preservando la capacidad de precipitar el homólogo marcado con $^{125}I$, incluso en proporciones sensiblemente mayores que cualesquiera de los otros anticuerpos. Este fenómeno es insólito y al parecer no ha sido descrito en ningún otro lado; asimismo, se aparta del concepto general del radioinmunoanálisis: el anticuerpo siempre exhibe mayor afinidad por el antígeno libre o purificado que el radioyodado. La posibilidad de que se tratara de un error es remota, ya que esta conducta de anti-alfa-FSH se

puso de manifiesto en repetidos ensayos y ante diferentes hormonas glucoproteicas. La única explicación plausible para esto, es que las propiedades antigénicas de las hormonas marcadas con $^{125}I$ en los diversos experimentos hubiesen sido muy diferentes de sus homólogos no marcados. Ignoramos si el radioisótopo haya influido en los determinantes antigénicos de las hormonas radioyodadas, pero esto se antoja difícil, ya que el $^{125}I$ sólo modifica las propiedades estructurales de las hormonas proteicas en aproximadamente 5 por ciento.

Anti-alfa-TSH exhibió un comportamiento homogéneo y casi igual al de todos los anticuerpos anti-molécula intacta, lo que habla de una capacidad casi única para detectar componentes àlfa-subunidad. Este hecho explica por qué en estudios previos se le ha utilizado para medir producción de alfa-glucoproteína en condiciones normales.[38,39] Anti-alfa-HCG exhibió una conducta altamente discriminatoria para LH, lo que lo hace útil en la determinación de subunidades alfa, sobre todo en los casos de postmenopausia, en donde las concentraciones altas de gonadotropinas podrían dar una reacción cruzada con anti-alfa-TSH y LH. Por este motivo convendría utilizarlo también en el estudio diagnóstico de los adenomas hipofisarios no funcionantes. Por otra parte, destaca que junto con anti-alfa-LH se observó una gran capacidad de saturación cuando se ponen a reaccionar anti-alfa-HCG y LH en presencia de TSH. Este tipo de conducta, al parecer, no ha sido descrita con anterioridad, aunque no debe extrañar que TSH pueda tener capacidad antigénica mayor ante anti-alfa-HCG y LH, ya que ontogénicamente LH y HCG tienen actividad intrínseca de TSH, situación que no se ha constatado que la compartan otras sustancias glucoproteicas u hormonas adenohipofisarias. Este hallazgo permite colegir que los anticuerpos anti-alfa-LH y HCG puedan ser de gran utilidad en el estudio diagnóstico del hipertiroidismo secundario.

Durante el embarazo, el antisuero anti-alfa-HCG permitió, además, reconocer un patrón distinto de secreción de las subunidades libres de HCG, registrándose una disociación, con elevación progresiva de alfa-HCG conforme avanza la edad gestacional, contrario a lo que sucede con anti-beta-HCG (Fig. 2). La sobreproducción de alfa-HCG en la segunda mitad del embarazo pudiera guardar alguna relación con disfunción placentaria e incluso se le ha considerado como un factor pronóstico en el desarrollo de malignidad. Por otra parte, no se pueden descartar otras fuentes de alfa-HCG en el embarazo, además del trofoblasto, ya que se ha registrado la producción de subunidades alfa en diferentes neoplasias y en la hipófisis normal o con adenoma. En ninguna de las pacientes estudiadas se observaron indicios de trastorno en la actividad placentaria y los productos fueron normales. No se obtuvieron tampoco, datos acerca de si las pacientes desarrollaron alguna forma de neoplasia después

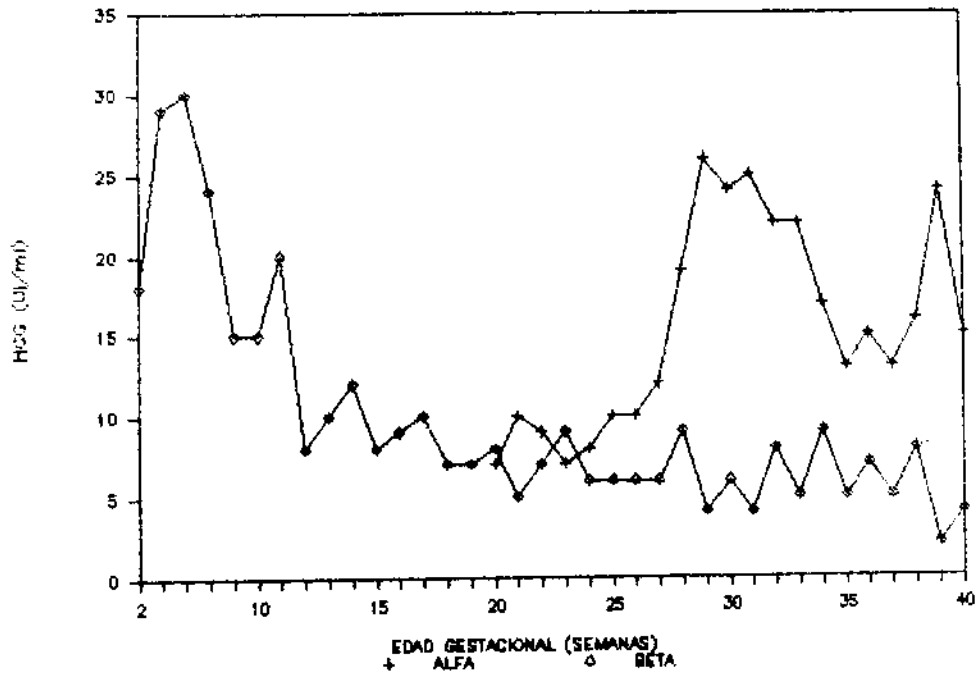


Fig. 2. Niveles plasmáticos de subunidad beta (línea continua) y alfa (puntos) de HCG durante el embarazo normal.

del parto. Ignoramos si la hipófisis de la embarazada, por sufrir cambios en su tamaño, sea capaz también de secretar subunidades alfa-glucoproteicas, con facultad para reaccionar en el sistema de alfa-HCG-radioinmunoanálisis.

### Fisiología cinética

La gonadotropina coriónica, como el resto de las hormonas glucoproteicas, ejerce su acción celular al través de la activación de adenilciclasa y la formación de AMP cíclico[40], pero se desconoce qué determina su secreción. Se estudiaron los niveles de HCG en el suero de mujeres embarazadas a intervalos de una hora durante 24 horas, con el fin de precisar si su secreción se hallaba determinada por estructuras superiores (sistema nervioso central). La concentración de HCG fue superior durante el primer trimestre de gestación, sin detectarse variaciones circádicas,[41] Algunas variaciones excedían hasta diez veces, si bien tendían a desaparecer conforme se aproximaba el término del embarazo. Estos datos indican que la secreción proteica placentaria es autónoma y que la fluctuación de niveles de HCG en el embarazo temprano pudiera estar regulada por otros factores, aparte del trofoblasto.

Con este propósito, se investigó el patrón de secreción horaria (24 h) de HCG y progesterona a mujeres con menos de ocho semanas de gestación, esto último con el objeto de conocer si existía correlación con el efecto ovárico.[42] También así se observaron fluctuaciones considerables de HCG, en tanto que las de progesterona fueron menos ostensibles. Cada tres horas se registraron picos de HCG que rebasaron los niveles basales hasta en 20 por ciento. Durante las 24 horas se registraron hasta cinco picos de HCG en forma similar a los de progesterona. El análisis de pendientes de HCG dejó ver un patrón de secreción pulsátil, lo que podría ser vital en la preservación del funcionamiento del cuerpo lúteo. Asimismo, se evaluó si los cambios de flujo sanguíneo placentario ejercían algún efecto sobre la secreción de HCG, [43] estudiando muestras seriadas de plasma a mujeres en el tercer trimestre de gestación en posición de decúbito supino y decúbito lateral izquierdo. Simultáneamente, se registró la tensión arterial, la frecuencia cardiaca materno-fetal y dos intervalos sistólicos, con el objeto de valorar el impacto hemodinámico de las posiciones adoptadas. El cambio de posición supina a lateral mejoró significativamente ($p = > 0.001$) la función miocárdica y los niveles de tensión arterial. No obstante la concentración de HCG se mantuvo sin modificaciones sensibles. Un fenómeno similar se encontró al evaluar la secreción ectópica de HCG en casos de neoplasias benignas o cáncer, [44,45] carentes de patrón de secreción hormonal, sino que la producción de HCG parece ser de tipo autónomo.

Otro de los aspectos que permiten reconocer el tipo de acción de una sustancia es su estudio cinético. Para ello, se estudió un grupo de mujeres durante el trabajo de parto y las primeras 48 h del puerperio, así como pacientes con embarazo molar y en el periodo postevacuación en las que se efectuaron determinaciones de depuración plasmática y renal de subunidades de HCG.[46,47] La vida media de HCG se calculó en 24.2 horas y la depuración renal en 0.611 litros por día, observándose dos componentes de eliminación, uno rápido de aproximadamente 3.27 horas y otro lento de 30.73 horas, observándose que a medida que disminuye la concentración de HCG tiende a aumentar su vida media, lo que refleja una compartimentalización de la hormona. Por otra parte, al calcularse la producción de HCG por célula por día, se obtuvo mayor cantidad de beta-HCG por célula ($8.7 \times 10^{-2}$UI), que en la neoplasia trofoblástica gestacional ($8.5 \times 10^{-2}$UI). Sin embargo hay una formación mayor de alfa-HCG en el trofoblasto molar que en el normal. El por qué de estas observaciones no ha sido aclarado.

### Conclusiones

El aumento en la sensibilidad de las pruebas para medir HCG no sólo ha permitido establecer diagnóstico oportuno del embarazo, sino que además ha contribuido al seguimiento clínico y terapéutico más eficiente de la neoplasia trofoblástica gestacional. Por otro lado, se ha podido ver que en el embarazo se forman subunidades aisladas de HCG y posiblemente isómeros, cuyo significado aún queda por establecer y que abren, además, perspectivas interesantes para el estudio del embarazo mismo y monitorización del cáncer. Los estudios inmunológicos de HCG confirman que se trata de una hormona primitiva, cuya expresión biológica aparentemente se ha venido perdiendo con el tiempo; lo mismo hace más difícil su estudio. Las investigaciones sobre cinética y síntesis celular de HCG constituyen una labor importante para definir mejor su papel en el humano.

### Referencias


1. ASCHHEIM S; ZONDEK B: *Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren.* Klin Wochenschr, 1927; *6:*1322.
2. ALBERT A: *Follicle stimulating activity of human chorionic gonadotropin.* J. Clin Endocrinol Metab, 1969; *29:*1504.
3. ABRAMOVICH DR; ROWE P: *Fetal plasma testosterone levels at mid pregnancy and at term. Relationship to foetal sex.* J Endocrinol, 1973; *56:*621.
4. *ABRAMOVICH DR; BAKER TG; NEAL P: Effect of human chorionic gonadotropin on testosterone secretion by the foetal human testis in organ culture,* J. Endocrinol, 1974; *60:*179.
5. KAPLAN SL; GRUMBACH M; AUBERT ML: *The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamine factors in*

*the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary fuction.* Recent Prog Horm Res, 1976; *32:*161.
6. HUHTANIEMI IT; KORENBROT CC; JAFFE R B: *Contents of chorionic gonadotropin in human fetal tissues.* J Clin Endocrinol Metab, 1978; *46;*994.
7. SIRIS ES; NISULA BC; CATT KJ; HORNER K; BIRKEN S; CANFIELD RE; ROSS GT: *New evidence for intrinsic follicle-stimulating hormone like activity in human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone.* Endocrinology, 1978; *162:*1356.
8. AMOROSO EC: *Endocrinology of pregnancy.* Brit Med Bull, 1955; *11:*117.
9. BRADBURY JT; BROWN WE; GRAY LA: *Maintenance of the corpus luteum and physiologic actions or progesterone.* Rec Prog Horm Res, 1950; *5:*151.
10. HALME J; IKONEN M; RUTANEN EM; SEPPALA M: *Gonadotropin receptors of human corpus luteum during menstrual cycle and pregnancy.* Am J Obstet Gynecol, 1978; *131:*728.
11. TSURUHARA T; VANHALL EV; DUFAU ML; CATT KJ: *Ovarian binding of intact and desialylatic HCG,* in vivo *and* in vitro. Endocrinology, 1972; *91:*462.
12. YOSHIMI T; STROTT CA; MARSHALL JR; LIPSETT MB: *Corpus luteum function in early pregnancy.* J Clin Endocrinol Metab, 1969; *29:*225.
13. GABBE SG; VILLE CA: *Metabolism of pregnenolone by immature and term placental villi in organ culture.* Am J Obstet Gynecol, 1971; *110:*543.
14. TROEN P: *Perfusion studies of the human placenta. II. Metabolism of C14-17 beta estradiol with and without added human chorionic, gonadotropin.* J Clin Endocrinol Metab, 1961; *21:*895.
15. VARANGOT J; CEDARD L; YANNOTI S: *Perfusion of the human placenta,* in vitro: *Study of the biosynthesis of estrogens.* Am J Obstet Gynecol, 1965; *92:*534.
16. AYALA A; GUZMAN MA; FERNANDEZ DEL CASTILLO C: *The use of highly specific antisera in latex agglutination tests for the detection of human chorionic gonadotropin (HCG).* En: Klopper A; Genazzani A; Crosignani P G (eds). *The human placenta.* New York, Academic Press, 1980. p 231.
17. ODELL WD; ROSS GT; RAYFORD PL: *Radioinmunoassay for human luteinizing hormone.* Metabolism, 1966; *15:*287.
18. VAITUKAITIS JL; BRAUNSTEIN GD; ROSS GT: *A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of luteinizing hormone.* Am J Obstet Gynecol, 1972; *113:*751.
19. AYALA AR; GONZALEZ E; CASTORENA G; MONTOYA JJ: *Seguimiento de neoplasias del trofoblasto mediante radioinmunoanálisis del fragmento carboxiterminal de beta-coriogonadotropina (COOH-beta-HCG-RIA) en orina.* Arch Invest Méd (Méx), 1984; *15:*139.
20. VALADEZ F; GONZALEZ E; FLETCHER P; AYALA A: *Disociación en la producción de subunidades alfa y beta de coriogonadotropina (HCG) en el embarazo normal.* Ginec Obstet (Méx), 1984; *15:*139.
21. DONINI S; D'ALESSIO I; DONINI P: *Subunits of human chorionic gonadotropin: immunological and biological studies.* Acta Endocrinol, 1975; *79:*749.
22. BIRKEN S; CANFIELD RE: *Chemistry and immunochemistry of human chorionic gonadotropin.* En: Segal, S. (ed) *Chorionic gonadotropin.* New York, Plenum Press, 1980. p. 65.
23. CHEN HC; AYALA AR; HODGEN GD; BIRKEN S; CANFIELD RE; ROSS GT: *First specific assay for chorionic gonadotropin in human urinary extracts.* Clin Res, 1976; *24:*3754.
24. ALBERT A: *III. Pituitary hormones. Human urinary gonadotropins.* Recent Prog Horm Res, 1956; *12:*227.
25. AYALA AR; NISULA BC; CHEN HC; HODGEN GD; ROSS GT: *Highly sensitive radioimmunoassay for chorionic gonadotropin in human urine.* J Clin Endocrinol Metab, 1978; *47:*767.
26. KLINEFELTER HF; ALBRIGHT F; GRISWOLD GC: *Experience with quantitative tests for normal or decreased amounts of follicle-stimulating hormone in urine in endocrinological diagnosis.* J Clin Endocrinol, 1943; *3:*529.
27. WEHMAN RE; AYALA AR; BIRKEN S; CANFIELD RE; NISULA BC: *Improved monitoring of gestational trophoblastic neoplasia using a higly sensitive assay for urinary human chorionic gonadotropin.* Am J Obstet Gynecol, 1981; *140:*753.
28. VALLEJO MR; AYALA AR; CERVANTES A; FERNANDEZ DEL CASTILLO C: *Nuevo método para el diagnóstico precoz del embarazo.* Ginec Obstet (Méx), 1980; *48:*427.
29. FLETCHER P; BENAVIDES S; AYALA AR: *Sistema que mejora la eficiencia para detectar gonadotropina coriónica urinaria.* Ginec Obstet (Méx); en prensa.
30. NISULA BC; AYALA AR; STOLK MD; TALIADUOROS G; STOLK JM: *Solid phase group-specific adsorbants in assay for glycoproteins.* En: *Radioimmunoassay and related procedures in medicine 1978.*International Atomic Energy Agency.
31. AYALA AR: *Método de extracción de gonadotropina plasmática (FSH-LH) para su uso en radioinmunoanálisis.* Rev Invest Clin (Méx), 1983; *35:*209.
32. AYALA AR; REYES V: *Caracterización inmunológica de los preparados comerciales de LH, FSH y HCG.* Ginec Obstet (Méx), 1983; *51:*61.
33. CANFIELD RE; MORGAN FJ; KAMMERMAN S; BELL JJ; AGASTO GM: *Studies of human chorionic gonadotropin.* Recent Prog Horm Res, 1971; *27:*121.
34. VAITUKAITIS JL; ROSS GT; REICHERT LE Jr; WARD DW: *Immunologic basis for within and between species cross-reactivity of luteinizing hormone.* Endocrinology, *1972; 91:*1337;
35. VAITUKAITIS JL; ROSS GT; BRAUNSTEIN GD; RAYFORD PL: *Gonadotropins and their subunits: basic and clinical studies.* Recent Prog Horm Res, 1976; *32:*289.
36. VALADEZ F; LOPEZ-MORA MD; AYALA AR: *Immunological characterization of alpha and beta glycoproteins of pituitary origin.* Clin Chem, En prensa.
37. GOODMAN JW: *Antigenic immunogenicity and specificity.* En: Fundenberg HH; Caldwell JL; Stites DP; Wells JV (eds): *Basic and Clinical Immunology.* New York, Lange Medical Publications *1980, p. 45.*
38. KOURIDES IA; WEINTRAUB BD; LEUKO MD: *Alpha and beta subunits of human thyrotropin. Purification and development of specific radioimmunoassay.* Endocrinology, 1974; *94:*1411.
39. KLIBANAKI A; RIDGWAY EC; ZERVAS NT: *Pure alpha subunit secreting pituitary tumors.* J. Neurosurg, 1983; *59:*585.
40. AYALA AR; MIRANDA R; ESPINOZA R: *Hormonas y receptores en ginecología.* Ginec Obstet (Méx), 1984; *52:*27.
41. AYALA AR; BUSTOS HY; AGUILAR RM: *Daily rhythm of serum human chorionic gonadotropin and human chorionic gonadotropin and human chorionic somatomammotropin in normal pregnancy.* Int J Gynaecol Obstet, 1984; *22:*173.
42. AYALA AR; BUSTOS H; ANTUNEZ O; GONZALEZ E: *Secreción pulsátil de la gonadotropina coriónica humana.* Arch Invest Méd. (Méx), 1984; *15:*147.
43. GONZALEZ R; RODRIGUEZ DE LA FUENTE F; MICHEL A; MORENO L; KUNHARDT J; AYALA A: *Producción de hormonas proteicas placentarias durante cambios hemodinámicos inducidos en el embarazo normal.*
44. AYALA AR; SAAD A; VAZQUEZ X; RAMIREZ-WIELLA G; DIAZ-PERCHES R: *Human chorionic gona-*

*dotropin immunoreactivity in serum of patients with malignant neoplasmas.* Am J Reprod Immunol, 1983; *3:*143.
45. AYALA AR; SAAD AG; GONZALEZ E; VAZQUEZ CAMPOS X: *Producción de gonadotropina coriónica (HCG) en el carcinoma cervicouterino.* Ginec Obstet (Méx), 1984; *52:*165.
46. AYALA AR: *Production rate of choriogonadotropin subunits by the normal and neoplastic trophoblast.* Obstet Gynecol, Enviado a publicación.
47. AYALA AR; HERNANDEZ H; LOZANO C: *Plasma and urinary clearance of HCG in neonates.* J Pediat, Enviado a publicación.

# COMENTARIO OFICIAL

ARTURO ZARATE*

Esta noche, la Academia abre sus puertas para el ingreso a su seno a un endocrinólogo, el doctor Aquiles Ayala, quien ha hecho contribuciones científicas importantes que se relacionan con el estudio de una hormona de gran relevancia en la biología y que fue descubierta en 1927 por Ascheim y Zondek en un hospital de Berlín, al encontrarse que la orina de mujeres embarazadas contenía un factor con propiedades semejantes o idénticas a las gonadotropinas de origen hipofisario. Desde entonces, la presencia de esta hormona ha servido como un indicador de la existencia de una gestación y por ello es el fundamento de las pruebas clínicas de "embarazo".

Esta hormona —gonadotropina coriónica— se produce en el sinciciotoblasto desde el siguiente día de la implantación del huevo en el útero y alcanza su máxima síntesis entre los 60 y 90 días de la gestación, para después declinar durante el resto del embarazo, en el humano. La molécula completa, con un peso de 38 400, está compuesta de dos subunidades disimilares que se sintetizan separadamente y se unen dentro de la misma mediante una ligadura de tipo no covalente.[1,2] Como las otras hormonas glucoproteínicas —la hormona estimulante del folículo, la luteinizante y la tirotropina—, se compone de dos cadenas de aminoácidos, en la que la subunidad alfa, de 92 aminoacidos, es común a todas ellas, siendo la subunidad beta la que confiere la individualidad y característica biológica. La subunidad beta de la hormona coriónica se parece, tanto estructural como antigénicamente, a la de la hormona luteinizante, pero esta última contiene 30 aminoácidos más. La hormona coriónica (HCG) tiene una vida media aproximada de 34 horas y sólo en su forma libre, contiene mínimas de la subunidad alfa; en cambio, en embarazos patológicos es posible detectar a la subunidad beta en forma libre. Esto último se aprovecha para el diagnóstico de las enfermedades del trofoblasto.

Varias son las funciones que se atribuyen a la HCG: 1) efecto luteotrópico sobre el cuerpo amarillo del ovario materno; 2) síntesis de progesterona por la placenta; 3) regulación de la producción de esteroides por las suprarrenales y gónados fetales; 4) acción inmunosupresora, al través de un efecto sobre los linfocitos y el timo del feto. La determinación de HCG en los líquidos biológicos, además de servir para detectar la evolución del embarazo así como la patología del trofoblasto (mola hidatidiforme y coriocarcinoma),[3] se ha aprovechado como un marcador tumoral para el diagnóstico oportuno de varias neoplasias, como son el seminoma, el cáncer gástrico, el teratoma, el hepatoblastoma y el pinealoma, entre otros. Esta aplicación tiene gran importancia en la medicina en general, tanto para el diagnóstico como para evaluar la efectividad de los tratamientos en relación con la etapa de vigilancia y seguimiento del proceso neoplásico.

La Academia recibirá de primera mano la información que se vaya obteniendo en ese fascinante campo de la investigación, al través de futuras observaciones del doctor Ayala, a quien doy jubiloso la bienvenida a nuestra noble Corporación, con la seguridad de que tendremos en él, un activo participante en las acciones académicas.

## Referencias

1. GRUDZINSKAS JG; CHAID T; TEISNER B: *Placental proteins.* En: Shearman RP (ed). *Clinical reproductive endocrinology.* Edinburgh, Churchill Livingstone, 1985, p 224.
2. BAGSHAWE KD; SEARLE F; WASS M: *Human chorionic gonadotrophin.* En: Gray CH, James VHT (eds). *Hormones in blood.* London, Academic Press, 1979. p 364.
3. ZARATE A; MacGREGOR C: *Beta-subunit HCG and the control of throphoblastic disease.* Seminars in Oncology, 1982; *9:*187.

* Académico numerario. Subjefatura de Investigación. Jefatura de Servicios de Enseñanza e Investigación Subdirección General Médica. Instituto Mexicano del Seguro Social.