

Clinical Chemistry

Trainee Council

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

Gonadotropina Coriónica Humana

DOI: 10.1373/clinchem.2011.169904

David G. Grenache, Ph.D., DABCC
University of Utah & ARUP Laboratories

www.traineecouncil.org

© *Clinical Chemistry*
AACC

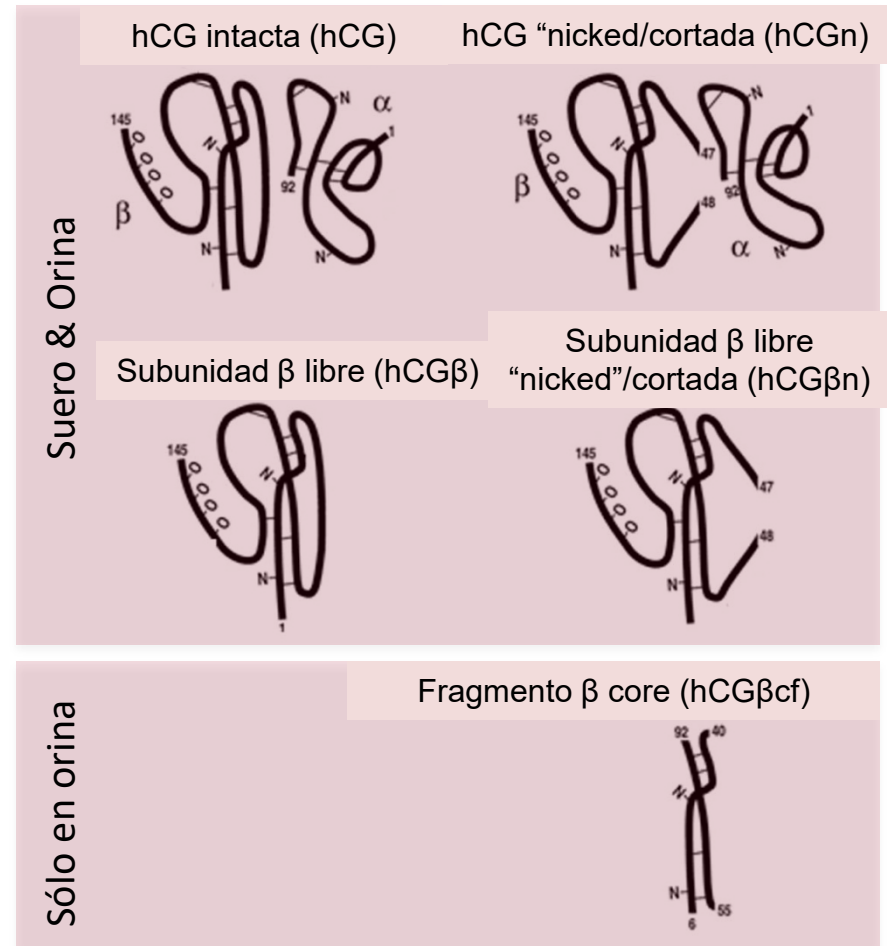


Gonadotropina Coriónica Humana (hCG)

- Hormona glicoproteica sintetizada por los trofoblastos placentarios durante el embarazo
- Hormona dimérica compuesta de subunidades α y β asociadas por interacciones no covalentes
 - La subunidad α es común en la hormona folículo estimulante, la hormona luteinizante y en la hormona estimulante de la tiroides
 - La subunidad β es única y confiere especificidad biológica pero el 80% es homóloga a β -LH y se une al receptor de LH
- Extiende la vida funcional del cuerpo lúteo
 - Es fuente de progesterona al inicio del embarazo y necesaria para mantener el embarazo.

Heterogeneidad molecular de la hCG

- La hCG no es una molécula única
- Variantes clave que contienen la subunidad β
 - hCG intacta
 - hCG “nicked/cortada” (hCGn)
 - Subunidad β libre (hCG β)
 - Subunidad β libre “nicked/cortada” (hCG β n)
 - Fragmento β core (hCG β cf)



Utilidad clínica de la hCG

- Diagnóstico de embarazo
 - Intrauterino y ectópico
- Marcador tumoral
 - Enfermedades trofoblásticas gestacionales
 - Tumores de células germinales testiculares
- Multimarcador en el cribado para aneuploidías fetales
 - Trisomía 21 (Síndrome de Down)
 - Trisomía 18 (Síndrome de Edwards)

Evaluación del embarazo

- La hCG sérica se detecta 9 - 11 días después de la concepción
 - Aproximadamente entre 1 - 3 días antes de la menstruación prevista
- La hCG en orina es generalmente detectable 1 - 2 días más tarde, pero esta detección es altamente variable
- Durante el primer trimestre, la hCG sérica se duplica aproximadamente cada 2 días con el embarazo intrauterino, pero a menudo se prolonga con el embarazo ectópico.

Marcador tumoral

Enfermedades trofoblásticas gestacionales

- Mola hidatiforme (parcial y completa)
- Tumor en sitio placentario
- Coriocarcinoma
- Todas sintetizan hCG
 - La abundancia relativa de las variantes de hCG varía

Tumores de células germinales testiculares

- Seminomas
- Tumores de células germinales no seminomatosas
- Pueden sintetizar hCG
 - hCG β puede ser la única variante producida

La hCG es utilizada en el diagnóstico y para controlar la respuesta al tratamiento

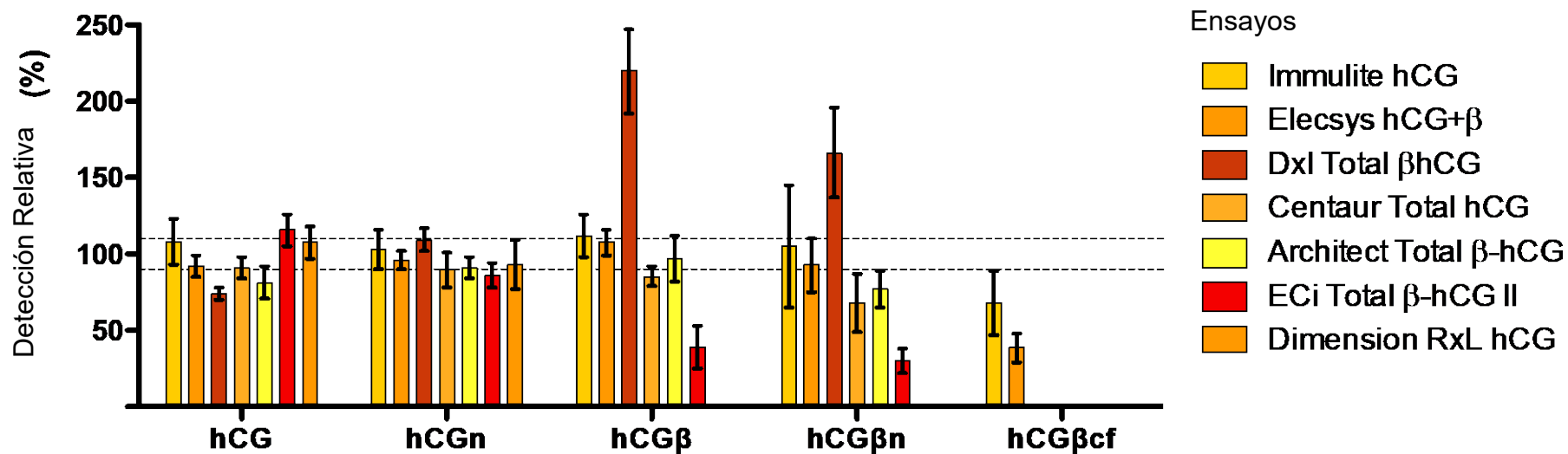


Tipos y usos de los ensayos de hCG

	Suero	Orina
Cualitativo	<ul style="list-style-type: none">• Embarazo	<ul style="list-style-type: none">• Embarazo
Cuantitativo	<ul style="list-style-type: none">• Embarazo• Marcador tumoral• Cribado de aneuploidías	<ul style="list-style-type: none">• No se ha establecido su uso clínico• Puede ser útil para trabajar resultados discrepantes de de la prueba hCG en el punto de atención (POC)

- Los ensayos no están armonizados
 - Diferentes pares de anticuerpos son utilizados en diferentes ensayos
 - Los calibradores utilizados en diferentes ensayos no son idénticos y difieren en la abundancia relativa de variantes de hCG
- Amplia variación en las concentraciones de hCG analizadas y la detección de variantes de hCG

Variación del ensayo de hCG: cuantitativo



Variación del ensayo de hCG: cualitativo

Tabla 1. Características de 6 dispositivos de GC cualitativos y resultados cualitativos y cuantitativos de pruebas en orina urinarias utilizando diversas isoformas de GC

	Dispositivo de GC Cualitativo						Elecsys ^a , IU/L, pmol/L ^b
	Sure-Vue	Clinitest	QuickVue+	Osom	hCG Combo	ICON II	
Capture antibody specificity, type ^c	Anti- α (u)	Anti -CG dimer (m)	Proprietary (p)	Anti- α (m)	Anti- α (m)	Anti- α (m)	Anti- β (m)
Label antibody specificity, type ^c	Anti-CG dimer (u)	Anti- β (m)	Anti- β (m)	Anti- β (m)	Anti- β (m)	Anti- β (m)	Anti- β (m)
4th IS-CG	10/10	10/10	10/10	5/5	10/10	10/10	1220 NA ^d
CGn	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	2263 7800
CG β	10/10	10/10	10/10	0/10	10/10	10/10	2336 8800
CG β n	10/10	10/10	10/10	0/10	10/10	10/10	630 3300
CG β cf	0/10	10/10	6/10	0/10	10/10	0/10	815 10 200
CG α	0/10	0/10	0/10	0/5	0/10	0/10	<2.0 8400

Los datos para las pruebas cualitativas se muestran como el número de resultados positivos de la prueba por el total de pruebas realizadas.

^a los resultados son la media de 2 mediciones.

^b Las concentraciones molares se basan en la unidad ampula proporcionada por el Instituto Nacional de Estándares y Controles Biológicos.

^c Datos obtenidos del inserto del paquete del fabricante y/o representante de soporte técnico (m= monoclonal; p= policlonal; u= no especificado)

^d El 4to. Estándar Internacional, 1999, Gonadotropina Coriónica, humana, contiene 650 UI de CG liofilizado por ampula.

Impacto clínico de la variación del ensayo de hCG

- Mínimo cuando solo es necesaria una medición cuantitativa de hCG
 - Detección del embarazo
 - Cribado de aneuploidias fetales
- Potencialmente considerable cuando se requieren mediciones cuantitativas seriadas de hCG
 - Valoración de embarazo ectópico
 - Aplicaciones oncológicas
- Incierto para investigaciones cuantitativas de orina
 - La detección de hCG β cf puede ser deseable
- Posibilidad de resultados falsos negativos en los análisis cualitativos en orina

Persistencia de niveles bajos de hCG

- Baja concentración de hCG en ausencia de embarazo
- Evento poco común atribuido a
 - Interferencias por anticuerpos
 - hCG secretada por la glándula pituitaria
 - hCG exógena
- A menudo crea confusión clínica
 - Puede retrasar la terapia necesaria mientras descarta el embarazo
 - Puede resultar en una terapia innecesaria debido a una supuesta malignidad.

Interferencias por anticuerpos

- Captura de enlaces cruzados y anticuerpos de señal en ensayos inmunométricos
 - Cualitativo y cuantitativo
- Investigaciones
 - hCG en orina
 - Muestra de dilución en serie
 - Agentes bloqueantes
 - Repetir la prueba con diferentes ensayos de hCG

La hCG secretada por la glándula pituitaria

- Síndrome de baja prevalencia
- Asociado con mujeres > 40 años
 - Peri y posmenopausia
- Investigaciones
 - FSH sérica
 - Terapia de reemplazo de estrógenos

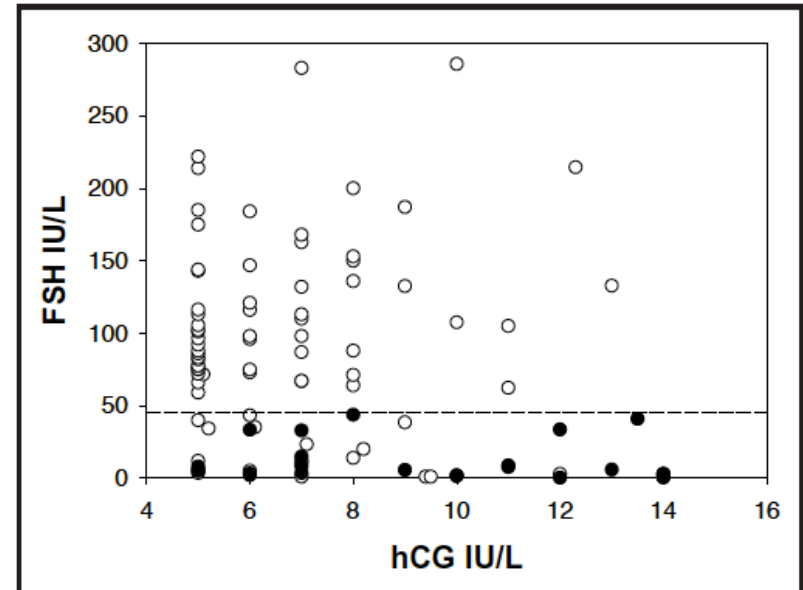


Fig. 2. Gráfica de dispersión de las concentraciones de hCG vs FSH.
Los círculos abiertos representan hCG no placentaria; n=77. Los círculos cerrados representan hCG placentaria; n=23. La línea punteada representa el punto de corte de FSH de 45 UI/L

Resultados falsos negativos y/o disminuidos de la prueba de hCG

- “Efecto gancho” en dosis altas
 - Ocurre cuando las concentraciones de hCG están patológicamente elevadas (es decir, más de 1,000,000 UI /L)
 - La variante de hCG es reconocida por ambos anticuerpos
 - La concentración *muy elevada* de hCG satura los anticuerpos de captura y señal
 - Daño en la formación del complejo Ac-Ag-Ac y la concentración de hCG disminuye falsamente
- Efecto variante de hCG
 - Puede ocurrir cuando las concentraciones de hCG están patológicamente elevadas o dentro de los límites fisiológicos esperados
 - La variante de hCG es reconocida por un solo anticuerpo
 - La concentración elevada de hCG variante satura los sitios de unión de anticuerpos
 - Deteriora la detección de variantes reconocidas por ambos anticuerpos

Efecto variante de la hCG

- Pruebas cualitativas



hCG: 17,800 IU/L
hCGβcf: 0.04 μmol/L



hCG: 17,800 IU/L
hCGβcf: 1.0 μmol/L

- Pruebas cuantitativas

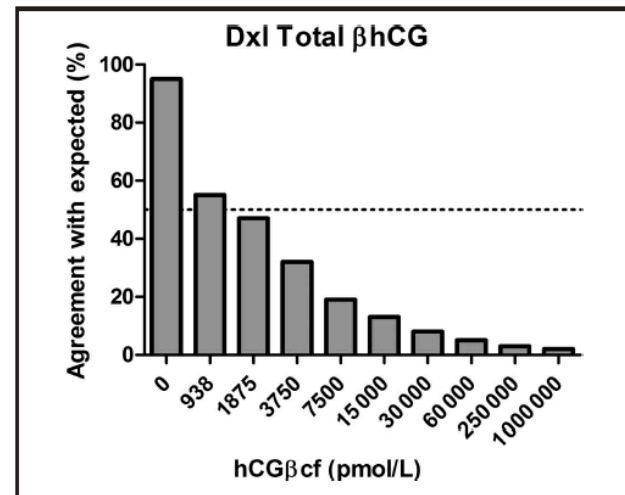


Fig. 1. El porcentaje de concordancia entre las concentraciones de hCG medida y la esperada de la forma intacta de hCG (1500 pmol/L) en presencia de concentraciones crecientes de hCGβcf en orina medidas utilizando el ensayo Dxl Total βhCG. La línea punteada representa el punto de corte del 50% utilizado para identificar resultados falsamente disminuidos.

Puntos para recordar

- La hCG es una hormona molecularmente heterogénea
- Los ensayos cuantitativos y cualitativos de hCG muestran una variación considerable en la detección de las variantes de hCG
- Los anticuerpos interferentes y la hCG hipofisaria pueden producir resultados positivos y/o aumentados de la prueba de hCG que pueden causar confusión clínica
- Los resultados falsos negativos y/o disminuidos de la prueba de hCG pueden ser causados por los efectos de “gancho” o altas dosis de variantes de hCG

Referencias

1. Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem* 1997;43:2233-43.
2. Whittington J, Fantz CR, Gronowski AM, McCudden C, Mullins R, Sokoll L, et al. The analytical specificity of human chorionic gonadotropin assays determined using WHO International Reference Reagents. *Clin Chim Acta* 2010;411:81-5.
3. Sigel CS, Grenache DG. Detection of unexpected isoforms of human chorionic gonadotropin by qualitative tests. *Clin Chem* 2007;53:989-90.
4. Gronowski AM, Fantz CR, Parvin CA, Sokoll LJ, Wiley CL, Wener MH, Grenache DG. Use of serum FSH to identify perimenopausal women with pituitary hCG. *Clin Chem* 2008;54:652-6.
5. Gronowski AM, Cervinski M, Stenman U-H, Woodworth A, Ashby L, Scott MG. False-negative results in point-of-care qualitative human chorionic gonadotropin (hCG) devices due to excess hCG β core fragment. *Clin Chem* 2009;55:1389-94.
6. Grenache DG, Greene DN, Dighe AS, Fantz CR, Hoefner D, McCudden C, et al. Falsely Decreased Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Results Due to Increased Concentrations of the Free β Subunit and the β Core Fragment in Quantitative hCG Assays. *Clin Chem* 2010;56:1839-44.

Agradecemos su participación en esta Cápsula
en Medicina de Laboratorio Clínico del *Clinical
Chemistry* Trainee Council

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y más
información del Trainee Council en:

www.traineecouncil.org

Síguenos en:

