

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE EMBARAZO EN LA ATENCIÓN PRIMARIA MEDIANTE DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Armando Lozano Guadarrama,¹ Francisco Martínez Moreira,² Sergio Santana Porbeu,³ Remigio Coto Rodeiro⁴ y Gema García Dafonte⁵

RESUMEN: Se presentan los resultados de la aplicación de un método cualitativo no instrumental, auxiliar de la práctica clínica para el diagnóstico del embarazo en un consultorio médico. El ensayo se basó en la detección de la hormona gonadotropina coriónica en la orina de mujeres fértiles con amenorrea, mediante un inmunoensayo enzimático desarrollado en el Instituto Nacional de Endocrinología. La determinación se caracterizó por una sensibilidad del 85 %, una especificidad del 95 % y una exactitud del 90 % (para un límite de clasificación positivo de 100 UI de HC g/L). La coincidencia del método cualitativo con uno cuantitativo fue del 90 %. Aunque la sensibilidad del método cualitativo fue inferior a los requerimientos expuestos en la literatura especializada revisada, se recomienda su uso por los médicos de la familia, como una arma auxiliar en el diagnóstico precoz del embarazo, por su elevada especificidad, buena correlación con el método cuantitativo y su relativa sencillez operacional.

Descriptores DeCs: **TEST DE EMBARAZO/métodos; GONADOTROPINAS CORIONICAS/orina; MEDICOS DE FAMILIA; ATENCION PRIMARIA DE SALUD; MARCADORES BIOLÓGICOS; JUEGO DE REACTIVOS PARA DIAGNOSTICO.**

Las consecuencias potencialmente graves, tanto emocionales, médicas y legales que se derivan de un diagnóstico incorrecto de embarazo, deben hacer cauto al médico. Es por ello que el diagnóstico precoz de

embarazo constituye un problema en la práctica diaria de los médicos de la familia.

En las primeras semanas de embarazo hay poco agrandamiento y reblandecimiento del útero que permita realizar el diagnós-

¹ Especialista de II Grado en Ginecoobstetricia. Profesor Auxiliar de Ginecoobstetricia del ISCMH Hospital General Docente "Enrique Cabrera". Ciudad de La Habana.

² Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica Hospital "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de La Habana.

³ Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica Hospital "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de La Habana.

⁴ Especialista de Laboratorio Clínico del Hospital Maternoinfantil "10 de Octubre". Ciudad de La Habana.

⁵ Licenciada en Bioquímica del Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo. Ciudad de La Habana.

tico de embarazo por palpación. Aún médicos con experiencia hacen diagnósticos incorrectos de embarazo.^{1,2}

Aunque en el momento actual se considera un diagnóstico precoz de embarazo hasta la octava semana de gestación y a partir de entonces tardío, con frecuencia la práctica exige hacer éste sólo a pocos días de la primera falta. Para hacer este diagnóstico de embarazo tan precoz con alta probabilidad y certeza, pueden ser utilizados otros métodos de mayor confiabilidad que el examen físico como son las pruebas biológicas, pruebas inmunológicas, dosificaciones hormonales y la ultrasonografía.³

La detección precoz del embarazo por las pruebas bioquímicas se fundamentan en la determinación de la gonadotropina coriónica humana (HCG) en suero o en orina.³

Una vez producida la fecundación y la implantación del blastocisto en la decidua endometrial, las células trofoblásticas empiezan a sintetizar HCG.² Las cifras de HCG se incrementan rápidamente en las primeras semanas del embarazo y a los 35 días de amenorrea alcanzan cifras de 1800 UI/L.

La HCG está compuesta de 2 subunidades alfa y beta, diferentes entre sí; mientras la subunidad alfa es compartida por las restantes glicoproteínas hipofisarias, la subunidad beta le confiere sus características biológicas e inmunológicas distintivas.²

La combinación del empleo de los anticuerpos monoclonales contra la subunidad beta de la HCG (beta HCG) y los inmunoensayos enzimáticos, ha posibilitado el auge de métodos semicuantitativos y cualitativos rápidos, sensibles y específicos con valores de sensibilidad de 50 UI/L que pueden ejecutarse en las propias consultas médicas y donde el resultado se ofrece en menos de una hora.⁴

Desde 1992 se utiliza en el Instituto Nacional de Endocrinología (INEM) un juego de reactivos ELISA cualitativa tipo "sandwich" (Qualinen - HCG) para la determinación de la HCG que emplea un anticuerpo monoclonal específico para la cadena beta.

Dado que es deseable que el juego de reactivos (Qualinen HCG) reúna las características necesarias que aseguren un diagnóstico precoz y exacto del embarazo y que pueda ser realizado por los servicios de laboratorios clínicos de los policlínicos de las áreas de salud, lo que constituiría un gran beneficio materno-fetal.

En este trabajo exponemos los principales resultados de la investigación acerca de las características operacionales de este juego de reactivos. Para ello fue necesario evaluar su sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica y demostrar la factibilidad de su aplicación como arma auxiliar de la práctica clínica del médico de la familia para el diagnóstico muy precoz del embarazo.

CONTROL SEMÁNTICO

Material de aspecto ovular: Tejido embrionario obtenido durante la interrupción de embarazo identificado macroscópicamente al hacerse flotar en agua y/o microscópicamente, mediante inclusión en parafina, tinción y examen bajo un microscopio óptico.⁵

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo de 91 mujeres que acudieron al consultorio médico de la familia (CMF-80-2) pertenecientes al policlínico Docente "Luis Augusto Turcios Lima" (10 de Octubre), con edades

entre 15 y 49 años, con vida sexual activa y retraso menstrual entre 4 y 12 semanas.

Se tomaron de cada paciente datos de interés para el diagnóstico del embarazo y que incluyeron, entre otros, la edad, antecedentes patológicos personales (con énfasis en las afecciones urinarias); los medicamentos empleados en el último mes,^{6,7} la historia obstétrica, uso de anticonceptivos, fórmula menstrual, amenorrea y examen físico ginecológico (tacto vaginoabdominal).

Las muestras de orina se obtuvieron en el propio consultorio médico trasladándolas hacia el laboratorio clínico del Hospital Materno de 10 de Octubre donde se conservó a 8 °C hasta el momento del ensayo con el juego de reactivos CUALINEN - HCG en el departamento SUMA del Laboratorio.

Los resultados de la prueba bioquímica fueron evaluados como positivos cuando la muestra de orina al ser ensayada tomaba un color amarillo similar en su intensidad al control positivo. Las muestras negativas no deben dar coloración significativa a simple vista. Todas las muestras de orina ensayadas por el juego de reactivos CUALINEN - HCG se evaluaron paralelamente por un método inmunoenzimático cuantitativo que se ejecutó en el laboratorio de referencia del Instituto Nacional de Endocrinología con el objetivo de confirmar los resultados obtenidos con el juego de reactivos CUALINEN - HCG.

Una vez obtenidos los resultados de la prueba bioquímica, se definió la conducta que se iba a seguir de acuerdo con la anamnesis, el examen físico y el deseo de la paciente de continuar o no el embarazo.

Si la prueba bioquímica fue positiva y el embarazo no deseado, se procedió a su interrupción. En caso de regulación

menstrual, el material se examinó macroscópicamente buscando material de aspecto ovular.⁵

Si la interrupción fue bajo anestesia general, el material se examinó al macro buscando material de aspecto ovular. Si había dudas de si era o no material ovular al realizar el examen macroscópico, se envía al patólogo para su examen microscópico.

A las mujeres que decidieron continuar su embarazo se les hizo la captación y una interconsulta posterior permitió confirmar el diagnóstico.

En caso de resultado negativo de la prueba bioquímica y amenorrea mantenida, se reconsultó a la semana repitiendo la metodología descrita.

PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO

Las características operacionales del juego de reactivos CUALINEN-HCG se evaluaron en términos de su sensibilidad (S) especificidad (E) y exactitud (A) diagnóstica con las siguientes fórmulas.^{8,9}

$$S = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$$

$$E = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$$

$$A = \frac{VP + VN}{Total} \times 100$$

Donde VP: verdaderos positivos; FN: falsos negativos, VN: verdaderos negativos y FP: falsos positivos.

Se confeccionan tablas de contingencia de doble entrada para la documentación de los datos y la búsqueda de diferencias estadísticamente significativas. Se fijó como nivel crítico una probabilidad de ocurrencia del 5 %.

El procesamiento de los datos recogidos se realizó en una computadora personal AT/286 IBM - compatible.

Resultados

De nuestras 91 mujeres con retraso menstrual estudiadas, 48 de ellas resultaron finalmente ser embarazadas y 43 no estaban embarazadas.

Al aplicarle a las muestras de orina de estas mujeres el juego de reactivos CUALINEN-HCG para la determinación cualitativa de la fracción β -HCG creada en el INEM para la identificación del embarazo, se identificaron correctamente 41 de las 48 mujeres embarazadas para una sensibilidad S del 85 % y 41 de las 43 no embarazadas resultaron ser negativas, para una especificidad del 95 % (tabla 1). Otra de las características operacionales evaluadas en este trabajo fue la exactitud A; que fue del 90 %.

TABLA 1. Características operacionales del juego de reactivos CUALINEN-HCG empleado en el diagnóstico bioquímico del embarazo

		Embarazo		Totales
		Sí	No	
Prueba	+	41	2	43
Cualinen-HCG	-	7	41	48
Totales		48	43	91

Sensibilidad (S) = $41/(41+7)=85\%$
 Especificidad (E) = $41/(41+2)=95\%$
 Exactitud (A) = $(41+41)/91=90\%$
 Fuente: Encuesta.

Al reensayar las muestras de orina que resultaron positivas mediante la prueba cualitativa CUALINEN-HCG, con un método cuantitativo desarrollado en el laboratorio de referencia (INEN), se obtuvo un caso falso negativo entre todas las muestras positivas reensayadas, para un 98 % de S y una E del 100 %. La exactitud del método fue del 98 % (tabla 2).

TABLA 2. Reensayo mediante un método cuantitativo de las muestras de orina que fueron positivas con el juego de reactivos CUALINEN-HCG.

		Embarazo		Totales
		Sí	No	
Método	+	40	0	40
Cuantitativo	-	1	2	3
Totales		41	2	43

Sensibilidad (S) = $40/(40+1)=98\%$
 Especificidad (E) = $2/(2)=100\%$
 Exactitud (A) = $(40+2)/43=98\%$
 Fuente: Encuesta.

Cuando reensayamos mediante el método cuantitativo las muestras de orina que fueron negativas con el juego de reactivos CUALINEN-HCG fueron confirmadas como negativas 41 de las 48 mujeres con diagnóstico cualitativo de no embarazo, mientras que 6 fueron identificadas como embarazadas (tabla 3), para una sensibilidad del 86 % y una especificidad del 100 %, siendo la exactitud del 98 %.

TABLA 3. Reensayo mediante un método cuantitativo de las muestras de orina que fueron negativas con el juego de reactivos CUALINEN-HCG.

		Embarazo		Totales
		Sí	No	
Método	+	6	0	6
Cuantitativo	-	1	41	42
Totales		7	41	48

Sensibilidad (S) = $t/(6+1)=86\%$
 Especificidad (E) = $41/(41)=100\%$
 Exactitud (A) = $41+6=98\%$
 Fuente: Encuesta.

La comparación del juego de reactivos CUALINEN-HCG y el ensayo cuantitativo para el diagnóstico precoz de embarazo, arrojó una tasa de coincidencia entre ambos del 90 % (tabla 4).

TABLA 4. Tasa de coincidencia entre los resultados emitidos por el juego de reactivos CUALINEN-HCG y el método cuantitativo

	Prueba CUALINEN-HCG			Totales
	+	-		
Método	+	40	6	46
Cuantitativo	-	3	42	45
Totales		43	48	91

Tasa de coincidencia = $(40 + 42)/91 = 90 \%$

Fuente: Encuesta.

Discusión

Para el diagnóstico precoz del embarazo el médico de familia puede apoyarse no sólo en su pericia clínica, sino además en un ensayo bioquímico cuyos resultados sean sencillos de interpretar y le permitan distinguir entre la presencia o ausencia de embarazo.

El juego de reactivos para la determinación cualitativa de β -HCG aplicado a las muestras de orina, resultó de una S 85 % y una E-95 %, siendo los estimados aceptables en la literatura internacional para estos ensayos de $\geq 90 \%$.^{7,8} La aplicación de este método con fines de pesquiasaje de embarazo demanda de ensayos más sensibles que específicos. Una razón que pudiera guardar relación con la sensibilidad del juego de reactivos podría ser la selección de un valor de concentración de HCG alejado del óptimo como límite de clasificación entre embarazo y no embarazo. La mayoría de los productores de juegos de reactivos para la determinación cualitativa de HCG mediante técnicas inmunoenzimáticas han ajustado el límite de detección a 50 UI/L, la mitad del límite para el ensayo empleado en este estudio.⁷

Aunque este método cualitativo empleado es sencillo, pequeñas variaciones del volumen de los reactivos añadidos, o incluso fallas en la estabilidad de sus com-

ponentes, pudieran afectar la formación de color en las muestras ensayadas, con una reducción concomitante de la sensibilidad analítica.⁸

Las muestras de orina positivas al CUALINEN-HCG se reensayaron por un método cuantitativo desarrollado en el INEN que utiliza el mismo juego de reactivos con una S del 96 % y una E del 100 %.⁹

En nuestro estudio resultó ser este reensayo de una S-98 % y una E-100 %, y es importante realizar ensayos repetidos que permitan alcanzar una S y E casi del 100 %.

El reensayo mediante un método cuantitativo de las orinas negativas arrojó una E del 100 %, pero la S fue del 86 %, lo que significa que 14 de cada 100 mujeres tendrán 2 pruebas bioquímicas consecutivas de diagnóstico de embarazo negativas aún en presencia de éste.

Que la tasa de coincidencia entre el método cualitativo y el cuantitativo sea del 90 % puede ser considerado como satisfactorio a nuestro juicio.

La sensibilidad del juego de reactivos CUALINEN-HCG para el diagnóstico precoz de embarazo es aceptable en nuestro estudio al correlacionar los hallazgos clínicos e históricos con los resultados de la prueba bioquímica, y es la especificidad del ensayo excelente, lo cual permite una exclusión certera de las mujeres no embarazadas de las gestantes.

La exactitud del juego de reactivos resultó ser excelente en concordancia con la literatura internacional, al igual que la tasa de coincidencia entre la prueba bioquímica cualitativa y la cuantitativa.

Este método bioquímico cualitativo CUALINEN-HCG es un método sencillo, no instrumental y de fácil manipulación, y su producción es bastante barata, y no requiere una preparación especial por parte de la paciente para la recolección de la muestra de orina utilizada para el diagnóstico precoz del embarazo.

SUMMARY: The results of the implementation of a non-instrumental qualitative method, a clinical practical aid for the diagnosis of pregnancy at a family physician consulting room is presented. The trial consisted of detecting chorionic gonadotropin hormone in urine of amenorrheic fertile women through an enzyme-based immunoassay developed at the National Endocrinology Institute. This determination was characterized by 85 % sensitivity, 95 % specificity and 90 % accuracy (for a positive classification limit of 100 UI Hc g/L). There was 90 % coincidence between the qualitative and quantitative methods. Although this qualitative method sensitivity was lower than that required in the reviewed specialized literature, its use by family physicians is recommended as an auxiliary tool for the early diagnosis of pregnancy because of its high specificity, good correlation with the quantitative method and relative operational simplicity.

Subject headings: **PREGNANCY TEST/methods; GONADOTROPINS: CHORIONIC/urine; PHYSICIANS, FAMILY; PRIMARY HEALTH CARE; BIOLOGICAL MARKERS; REAGENT KITS; DIAGNOSTIC.**

Referencias bibliográficas

1. Novak ER y Cols. Novak's textbook of Gynecology. 11 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1988:3-12.
2. Pritchard JA y Cols. Tratado de obstetricia. 3 ed. Madrid:Salvat, 1991.
3. Colectivo de autores. Manual de diagnóstico y tratamiento en Obstetricia y perinatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1997:67-9.
4. Bandi ZL, Cols. Highly sensitive qualitative methods for serum choriongonadotropin (HCG): clinical specificity studies. Clin Chem 1987;33:667-81.
5. Kleinman RL. Manual de planificación familiar para médicas. 6ed. International Parenthood and Family Planning Publications, 1989:287.
6. Hicks JM. Home testing: to do or not to do. [editorial] Clin Chem 1993;39:7-8.
7. Chard T. Pregnancy test: a review. Hum Reprod. 1992;7:701-10.
8. García Dafonte G, González RR. Método cuantitativo para la determinación de HCG en muestras de orina. Jornada de Temas Terminados. Instituto Nacional de Endocrinología. C. Habana. 1992.
9. Daviaud J, y Cols. Reliability and feasibility of pregnancy home-use test: laboratory validation and diagnostic evaluation by 638 volunteers. [editorial] Clin Chem 1993;39:53-9.

Recibido: 14 de noviembre 1997. Aprobado: 12 de diciembre de 1997.

Dr. Armando Lozano Guadarrama . San Luis No. 375 altos, entre Luz y Altarriba, Lawton, Ciudad de La Habana, Cuba.