

11237
2es
109



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de estudios superiores Hospital General Centro
Médico "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social
Curso de Especialización en Pediatría Médica

"PERFIL DE LAS HORMONAS SEXUALES EN LA
ADOLESCENTE CON INSUFICIENCIA
RENAL CRONICA"

TESIS RECEPCIONAL
EN OPCION AL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
CARLOS MANUEL MEZQUITA ORTIZ



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D.F.

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Fág.
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
HIPOTESIS.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
ESTADISTICA.....	10
RUTA CRITICA.....	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	14
CONCLUSIONES.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	17

Los avances en el manejo del paciente con insuficiencia renal crónica en lo que se refiere a sustitución de la función renal a través de diversos procedimientos dialíticos, han logrado disminuir la mortalidad a corto plazo. En pediatría ésta sobrevivida nos ha enfrentado a observar un crecimiento y desarrollo hasta etapas puberales con múltiples alteraciones.

En las adolescentes con insuficiencia renal crónica es poco conocida la función del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, sin embargo; hemos tenido la oportunidad de observar manifestaciones clínicas que sugiere alteración a éste nivel. Las anomalías clínicas y bioquímicas han sido descritos en uremia por Kurokawa en 1978 pero los mecanismos involucrados en su producción y la relación entre en estado clínico y bioquímico son oscuros y generalmente complejos siendo estos los motivos que nos impulsaron a realizar el presente trabajo.

II.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La pubertad es un estadio durante el cual entre otras cosas ocurre la maduración del aparato sexual y se alcanza la capacidad reproductiva⁽¹⁾.

Los cambios físicos característicos son bien conocidos con un progreso secuencial hasta alcanzar las características del adulto⁽¹⁾.

En condiciones normales se reporta que la hormona foliculoestimulante (FSH) administrada como único factor no estimula la producción de estrógenos pero condiciona el crecimiento folicular.

A su vez la hormona luteinizante (LH) como único factor produce hipertrofia intersticial del ovario, pero cuando su administración es posterior a la hormona foliculoestimulante como sucede en condiciones normales, hay producción de estrógenos a partir de la teca, produce ovulación y por lo tanto cuerpo amarillo seguido de producción de progesterona⁽²⁾.

El mecanismo de retroalimentación que los esteroides gonadales producen en las gonadotropinas hipofisarias, se ha visto que con la administración de estrógenos a dosis pequeñas, produce estimulación de la FSH, pero a dosis altas existe disminución de ésta e incremento de la LH.

En el caso de la progesterona, cuando se administra en dosis altas produce disminución tanto de la FSH como de la LH⁽²⁾.

La integridad del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y su relación con la ovulación puede ser alcanzada en su mayoría a los 5 años posterior a la menarca⁽³⁾ y es susceptible de modificarse por diferentes patologías como es el caso de la insuficiencia renal crónica (IRC), la cual manifiesta múltiples alteraciones entre las que se incluye la función glandular⁽⁴⁾ y entre éstas la endocrinológica sexual^(5,6,7,8).

La expresión clínica de estas alteraciones es una disminución importante en la tasa de fertilidad en estos pacientes^(7,9,10).

La mayoría de los estudios acerca de las alteraciones que la insuficiencia renal crónica produce en las diferentes hormonas y su relación con el eje hipotálamo-hipófisis-ovario se investigaron en ambos sexos y los resultados demuestran que en los pacientes masculinos, los niveles de testosterona se encuentran significativamente disminuidos asociado a una elevación de la FSH y la LH, siendo mayor la primera relacionada con el grado de atrofia testicular⁽¹¹⁾. Sin embargo, los estudios de Stewart y otros autores mostraron

elevación de la LH, con un nivel normal de la FSH (8,10,12)

En las mujeres las concentraciones de esteroides gonadales cayeron significativamente con una elevación concomitante en la FSH y la LH., sin embargo, esta elevación fué menor que la esperada para el grado de disminución de los esteroides gonadales lo cual sugiere un desarreglo hipotalámico hipofisiario y en los órganos "blanco"(13,14).

La mayoría de estos estudios fueron efectuados en pacientes adultos y la información recogida -- en adolescentes es escasa(15).

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

-5-

En el servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico "La Raza" - IMSS, la causa mas frecuente de hospitalización lo constituyen pacientes con insuficiencia renal crónica, los avances en su estudio, permiten prolongar la esperanza de vida en condiciones que hacen posible la productividad del hombre; estos avances se manifiestan ya que la mortalidad a corto plazo que observamos en decenios pasados, no permitía ver alteraciones en otras esferas entre las que se incluye la endocrinológica sexual. Con el mismo postulado de buscar la máxima rehabilitación del enfermo con insuficiencia renal crónica, surge la necesidad de conocer el estado hormonal sexual de las adolescentes afectadas de éste síndrome ya que en nuestros pacientes es frecuente observar alteraciones menstruales que van desde cuadros de amenorrea hasta severa hiperpoliomenorrea que agravan el síndrome anémico pre-existente lo que aumenta en forma considerable la necesidad de transfusiones con los riesgos y costos que esto implica. De lo anterior nace la necesidad de profundizar en el conocimiento de --

ésta disfunción para identificar el problema y en un futuro estemos en la posibilidad de establecer formas de tratamiento.

IV.- HIPOTESIS:

-7-

HIPOTESIS DE NULIDAD(H_0):

LAS ADOLESCENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA
NO MANIFIESTAN ALTERACIONES EN LAS HORMONAS SEXUA
LES DEPENDIENTES DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-OVA
RIO.

HIPOTESIS ALTERNA (H_1):

LAS ADOLESCENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA
PRESENTAN ALTERACIONES EN EL FUNCIONAMIENTO DEL
EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-OVARIO A TRAVES DE SUS
HORMONAS SEXUALES.

Se estudiaron las adolescentes controladas en el departamento de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico "La Raza" IMSS, con diagnóstico de insuficiencia renal crónica y adolescentes sanas egresadas del servicio de Pediatría Médica adolescentes del mismo hospital.

Los criterios de inclusión al protocolo de estudio fueron los siguientes:

- 1.- Adolescentes femeninas mayores de 12 años de edad o bien con historia de menarca.
- 2.- Valores de creatinina mayor de 2.5 mg % en dos determinaciones con intervalo de 3 meses o bien depuración de creatinina menor de 50 ml/h/m² SC.

Los criterios de no inclusión fueron los siguientes:

- 1.- Cuadro clínico de intoxicación urémica severa.
- 2.- Complicación grave que amenace la vida.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1.- Que tengan diálisis peritoneal, se les haya -- practicado hemodiálisis o algún procedimiento similar durante el periodo de estudio.

Se incluyeron 14 pacientes, todos del sexo femenino correspondientes a 10 pacientes sanos del grupo control. La edad varió con un rango de 12 a 16

años con una media de 14.6 para los pacientes sanos y un rango de 13 a 15 años con una media de 13.75 para los pacientes con IRC.

METODO DE ESTUDIO:

Una vez admitidos los pacientes al protocolo de estudio se le titularon hormonas luetinizante, foliculoestimulante, 17B estradiol, progesterona y prolactina estimadas por radioinmunoensayo. Las muestras se tomaron entre las 8 y 10 AM siendo un total de 4 muestras con intervalo de 7 días a partir de los días 1-3 del ciclo y en caso de pacientes con amenorrea la primera muestra se tomó al azar.

Se recolectaron los siguientes datos: Nombre, edad, peso y talla, historia ginecológica, creatinina sérica, tiempo de enfermedad, Tanner púbico y mamario y los valores hormonales mencionados etiquetados como 1a, 2a, 3a y 4a muestras.

TECNICAS:

Para las determinaciones de hormonas en suero, se efectuó por radioinmunoensayo utilizando un aparato marca "Berthold" tipo Gammazint BF 5300 siendo procesadas todas las muestras en el departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" IMSS.

VI.- ESTADISTICA:

Obtenidos los datos se sometieron a análisis estadístico para medidas de tendencia central y "t" de Student para muestras no pareadas.

VII.- RUTA CRITICA:

El trabajo efectivo se realizó en 5 meses siendo los 4 primeros para muestreo y recolección de datos y el último mes para análisis y tratamiento estadístico.

VIII.- RESULTADOS:

Se estudió un total de 14 pacientes de los servicios de Nefrología Pediátrica y Pediatría Médica Adolescentes del Hospital General Centro Médico "La Raza" IMSS, todos del sexo femenino y que para su estudio se dividieron en dos grupos:

El grupo I comprendió adolescentes femeninas sanas como grupo control con edades entre los 12 y 16 años con una media de 14.6 ± 1.3 .

El grupo II estuvo integrado por adolescentes femeninas con diagnóstico de insuficiencia renal crónica con edades comprendidas entre 13 y 15 años con una media de 13.75 ± 0.95 . La evolución de la insuficiencia renal crónica fue establecida en 3 pacientes con 1, 3 y 8 años respectivamente.

Los resultados de las determinaciones hormonales fueron las siguientes:

Foliculoestimulante, grupo I \bar{X} 4.95 ± 2.12 , grupo II \bar{X} 3.10 ± 2.75 con "t" = 1.36 p. no significativa. Luteinizante \bar{X} 12.53 ± 10.82 y \bar{X} 9.43 ± 13.52 para el grupo I y II respectivamente con "t" de 0.73 p no sig. Estradiol con \bar{X} de 84.11 ± 69.88 y \bar{X} de 35.33 ± 27.47 para los grupos I y II con "t" de 1.33 y p. no sign. Los valores de progesterona para los

grupos I y II con una media de 2.16 ± 3.32 y 0.32 ± 0.11 con "t" de 1.08 y p no significativa. Los valores de prolactina con una media de 10.62 ± 7.44 y 14.09 ± 1.63 para los grupos I y II respectivamente con "t" de 0.90 y p no significativa.

Como puede verse, la comparación de los dos grupos en cada una de las hormonas con "t" de Student para muestras no pareadas, en ninguno de los casos se demostró significancia estadística.

MEDIDA PARA LOS VALORES HORMONALES:

Foliculoestimulante--- mUI/ml

Luteinizante-----mUI/ml

Estradiol-----pg/ml

Progesterona-----pg/ml

Prolactina-----ng/ml

GRUPO 1.

ADOLESCENTES SANOS

CUADRO 1

#	EDAD	FSH $\mu\text{U/ml}$	LH $\mu\text{U/ml}$	ESTRADIOL pg/ml	PROGEST. pg/ml	PROLACT. ng/ml
		\bar{X}	\bar{X}	\bar{X}	\bar{X}	\bar{X}
1	15a	5.15 ± 0.98	10.42 ± 2.24	84.16 ± 69.68	2.57 ± 4.08	12.61 ± 2.53
2	14a	5.46 ± 0.17	6.68 ± 2.04	41.06 ± 24.76	0.35 ± 0.05	5.05 ± 1.02
3	15a	5.09 ± 1.02	12.66 ± 5.67	147.87 ± 106.88	0.42 ± 0.13	19.32 ± 10.09
4.	15a	4.83 ± 3.26	31.07 ± 2.44	45.22 ± 4.01	0.26 ± 0.11	5.12 ± 3.43
5	16a	2.61 ± 2.15	6.51 ± 1.73	98.55 ± 85.55	10.25 ± 10.80	26.97 ± 11.12
6	12a	6.05 ± 1.01	5.77 ± 1.12	38.67 ± 29.64	0.31 ± 0.20	5.40 ± 1.88
7	16a	6.73 ± 0.17	13.6 ± 2.45	54.62 ± 34.53	0.77 ± 0.45	12.52 ± 3.0
8.	14a	0.96 ± 0.93	33.5 ± 36.3	220.72 ± 96.49	5.71 ± 3.85	8.58 ± 2.94
9	16a	8.65 ± 0.20	9.20 ± 0.0	27.25 ± 3.18	0.20 ± 0.0	4.92 ± 1.23
10	13a	4.06 ± 0.36	8.25 ± 0.70	33.07 ± 5.69	0.77 ± 0.03	5.75 ± 0.63

GRUPO 2.

ADOLESCENTES CON IRC.

CUADRO 2

#	EDAD	<u>FSH</u> mUI/ml	<u>LH</u> mUI/ml	<u>ESTRADIOL</u> pg/ml	<u>PROGEST.</u> pg/ml	<u>Prl.</u> ng/ml					
1	15a	5.54	0.47	29.6	7.71	56.87	19.20	0.47	0.08	12.75	3.24
2	13a	5.31	0.71	6.87	3.51	57.35	31.54	0.25	0.30	12.65	1.27
3	13a	0.00	0.00	1.30	0.40	0.00	0.00	0.21	0.10	15.85	2.41
4	14a	1.58	2.21	0.31	0.62	27.10	15.22	0.35	0.10	15.12	1.20

CUADRO 3

VALORES GLOBALES

GRUPO I	ADOLESCENTES SANOS			
FSH	LH	ESTRADIOL	PROGESTERONA	PROLACTINA
$\bar{X} = 4.95$	$\bar{X} = 12.53$	$\bar{X} = 84.11$	$\bar{X} = 2.16$	$\bar{X} = 10.62$
$\sigma_{m-1} = 2.12$	$\sigma_{m-1} = 10.82$	$\sigma_{m-1} = 69.88$	$\sigma_{m-1} = 3.32$	$\sigma_{m-1} = 7.14$
N = 10	N = 10	N = 10	N = 10	N = 10
GRUPO II	ADOLESCENTES CON IRC			
$\bar{X} = 3.10$	$\bar{X} = 9.43$	$\bar{X} = 35.33$	$\bar{X} = 0.32$	$\bar{X} = 14.09$
$\sigma_{m-1} = 2.75$	$\sigma_{m-1} = 13.52$	$\sigma_{m-1} = 27.47$	$\sigma_{m-1} = 0.11$	$\sigma_{m-1} = 1.63$
N = 4	N = 4	N = 4	N = 4	N = 4

CUADRO 4

ESTADISTICA

FSH CONTROL VS IRC N = 14 t = 1.36 p N.S	LH CONTROL VS IRC N = 14 t = 0.73 p N.S.	ESTRADIOL CONTROL VS IRC N = 14 t = 1.33 pN.S
PROGESTERONA CONTROL VS IRC N = 14 t = 1.08 p N.S.	PROLACTINA CONTROL VS IRC N = 14 t = 0.90 p N.S.	

Una variedad de alteraciones metabólicas y endocrinas estan presentes en la insuficiencia renal -- crónica, la significancia clínica de tales alteraciones está bien establecida para ciertas sustancias de órganos específicos pero no para otros tal como sucede en la esfera endocrinológica sexual.

La literatura es amplia en reportes de pacientes adultos con IRC. donde se demuestra alteraciones en las hormonas dependientes de órganos blanco o bien en el eje hipotálamo-hipófisis (7,8,10,11,12,13).

Se analizaron 4 adolescentes con diagnóstico de IRC. todas ellas en etapa terminal con manejo médico y cuyo tiempo de evolución fue de 1, 3 y 8 años respectivamente no siendo precisado en una. Por las características clínicas encontradas (amenorrea secundaria y Tanner incipiente en el 75 %), se buscó alteración en las hormonas sexuales mediante la determinación de hormonas FSH, LH, estradiol, progesterona y prolactina como indicadores de funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Con el fin de tener patrones normales de referencia, se estudió un grupo control de 10 pacientes sanos cuyos valores encontrados se muestran en el cuadro 1.

El grupo II correspondió a los pacientes con insuficiencia renal crónica, los valores medios observados en ninguno de los casos fué estadísticamente significativo hecho discordante con la observación clínica y con los reportes de la literatura en pacientes adultos en los que se relaciona la IRC con alteraciones menstruales, ciclos anovulatorios, niveles bajos o no identificables de progesterona y estradiol, gonadotropinas oscilantes no cíclicas y elevación de la prolactina^(9,11,13,14).

En uno de nuestros pacientes es clara la evidencia de valores indetectables de FSH y estradiol y en otros niveles muy bajos de LH. Pensamos que la ausencia significativa observada es debido al pequeño número de pacientes estudiados y a la variabilidad normal de las hormonas sexuales propias del adolescente^(1,3).

Queda pues establecido que quizá un mayor número de pacientes estudiados pueda dar luz a las alteraciones clínicas observadas acerca de la probable disfuncionalidad en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario en adolescentes femeninos con insuficiencia renal crónica.

X.- CONCLUSIONES:

-16-

- 1.- No existe significancia estadística entre las concentraciones de hormonas sexuales dependientes del eje hipotálamo-hipófisis-ovarico en las adolescentes sanas y las que presentan insuficiencia renal crónica.

XI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Root AW.: Endocrinology of puberty, THE JOURNAL OF PEDIATRICS. 1973; 83: 1-19.
- 2.- Palmer R.; LAS EXPLORACIONES FUNCIONALES GINECOLOGICAS. Edit. Toray-Masson 1975; 1-9.
- 3.- Apter V, Viinika L, Vihiko R.; Hormonal Pattern of adolescent cycles. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLIS, 1978; 47: 949-954.
- 4.- Knochel JP: The Pathophysiology of uremia. HOSPITAL PRACTICE. 1981; 16: 66-76.
- 5.- Keith L, Klein, Kurokawa K,: Metabolic and endocrine alteration in end-stage renal failure. POSTGRADUATE MEDICINE 1978; 64: 99-108.
- 6.- Bailey G.: The sick kidney and sex. N ENGLAND J MED. 1977; 2: 1288-1289.
- 7.- Lim VS, Kathpalia SC, Henriquez C.: Endocrine abnormalities associated with chronic renal failure. MED CLIN NORTH AM. 1978; 62: 1341-1361.
- 8.- Stewart, Bantley D, Gans and Horton R.: Regulation of function in uremia. METABOLISM 1974; 23: 1065-1072.
- 9.- Goodwin NJ, Valenti C, Hall JE, Friedman EA.: Effects of uremia and chronic hemodialysis on the reproductive cycles. AM J OBST AND GYNEC. 1968; 4: 528-535.

- 10.- Chopp RT, Mendez R.: Sexual function and hormonal abnormalities in uremic men on chronic dialysis and after renal transplantation. FERTILITY AND STERILITY 1978; 29: 661-666.
- 11.- Hagen C, Olgaard K, McNailly A.S and Fisher R: Prolactin and the pituitary-gonadal axis in male uraemic patients on regular dialysis. ACTA ENDOCRINOLOGICA 1976; 82: 29-38.
- 12.- Distiller LA, Marlsy JE, Sagel J, Pokroy M. and Rabkin R: Pituitary-gonadal function in chronic renal failure: The effect of luteinizing hormone-releasing and the influence of dialysis. METABOLISM 1975; 24: 711-720.
- 13.- LeRoit D, Danovitz G, Trestian S, and Spitz IM. Dissociation of pituitary glycoprotein response to releasing hormones in chronic renal failure. ACTA ENDOCRINOLOGICA. 1980; 93: 277-282.
- 14.- Cowden E.A. Ratcliffe WA. Ratcliffe JG, and Kennedy AC: Hypothalamic-pituitary function in uremia. ACTA ENDOCRINOLOGICA, 1981; 98: 446-495
- 15.- Ferraris J, Saenger P, Levine L, New M, Pong S, Saxena BB. and Lewy JE: Delayed Puberty in males with chronic renal failure. KIDNEY INTERNATIONAL 1980; 18: 344-350.