

11217
9726)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"HOSPITAL LUIS CASTELAZO AYALA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"PARTICIPACION DEL CORTISOL
EN EL PARTO PRETERMINO"

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :
DR. ARMANDO ANTONIO LOPEZ SANTOS

Armando Antonio Lopez Santos

Asesor: Dr. Gilberto Tena A.

[Signature]



IMSS

México, D.F.

Febrero de 1994



ENSEÑANZA
HGO, "LUIS CASTELAZO AYALA"
I.M.S.S.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



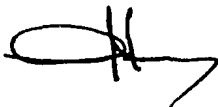
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

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.

DR GILBERTO TENA ALAVEZ



JEFE DEL 4o. PISO SUR
HOSPITAL " LUJS CASTELAZO AYALA "

DR. RENE BAYLON URJZA
DIRECTOR DEL HOSPITAL
"LUJS CASTELAZO AYALA "
J.M.S.S.

DR. FRANCISCO JAVIER GOMEZ GARCIA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
DEL HOSPITAL "LUJS CASTELAZO AYALA"
J.M.S.S.

I N D I C E :

| | |
|-------------------------------|-----------|
| RESUMEN..... | 1 |
| INTRODUCCION..... | 3 |
| JUSTIFICACION..... | 6 |
| OBJETIVOS..... | 7 |
| HIPOTESIS..... | 8 |
| MATERIA Y METODOS..... | 9 |
| RESULTADOS..... | 12 |
| DISCUSION..... | 13 |
| CONCLUSIONES..... | 14 |
| GRAFICAS..... | 15 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 18 |

RESUMEN:

Durante mucho tiempo la prematuréz ha sido un contribuyente importante de la morbilidad y mortalidad perinatal, por lo tanto prevenir el parto pretérmino debe ser uno de los principales propósitos de los cuidados prenatales. Los nacimientos prematuros tienen muchas facetas y presentaciones que hace que sea un problema bastante difícil para el obstetra. Estos - conocen bién las causas inmediatas de un parto pretérmino y los epidemiólogos conocen una variedad de factores desencadenantes que favorecen los partos pretérmino. La experiencia de los Hospitales de tercer nivel indican que las causas más frecuentes - de parto pretérmino son la amenaza de parto, pretérmino, la ruptura prematura de membranas pretermino y la enfermedad medica materna o fetal.

Durante muchos años se ha conocido el cuadro clínico inmediato que lleva al nacimiento pretérmino y los factores médicos y demográficos que aumentan éste riesgo. Sin embargo hoy por hoy no se comprenden bién las vías fisiopatológicas que conectan los factores de riesgo con el parto pretérmino.

No obstante, a pesar de encontrarnos en el umbral del Siglo XXV aún no se sabe con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan el trabajo de parto de término y mientras ésto no sea posible, tampoco será posible saber con claridad las causas de un parto pretérmino. Sin embargo en todas las especies de mamíferos, el mantenimiento del embarazo y el inicio del parto estan íntimamente relacionados por la regulación programada de proceso biomoleculares en la Decidua y cuyo estado -

funcional está determinado por la velocidad de hidrólisis de glicerofosfolípidos, secreción de prostaglandinas y formación de citocinas. Se sabe que en el 99% de los embarazos, la producción decidua de prostaglandinas y otros agentes bioactivos que pueden participar en el parto se mantienen estables; pero cerca del término se libera de esta restricción decidua y se desencadena el trabajo de parto. Así mismo, se habla de la existencia de un sistema orgánico de comunicación feto-materna que sirve tanto para mantener el embarazo como para iniciar el parto y que tiene una función parácrina y una endocrina!

Falta mucho por esclarecer en este campo, por lo que los sistemas de Salud deben encaminar sus investigaciones hacia este tipo de problemas ya que con ello estarán contribuyendo en forma importante a la disminución de las tasas de morbi-mortalidad perinatal causados por la PREMATUREZ.

INTRODUCCION:

La producción de Cortisol (F) es el resultado de la integración del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal (H-H-S). Durante el embarazo hay condiciones especiales que influyen sobre este sistema. Durante la gestación los niveles plasmáticos de F se incrementan paulatinamente. Este incremento es debido - en parte a la elevación en plasma de las llamadas globulinas transportadoras de cortisol (CBG). Se ha observado que durante el trabajo de parto y el parto los niveles de F se elevan en forma - súbita, muy probablemente como resultado del estrés (1,2).

Los niveles de Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) son extremadamente bajos en el plasma de la mujer adulta - no embarazada. Durante la gestación se incrementan en el segundo y tercer trimestre, elevándose exponencialmente en las últimas - seis semanas del embarazo a término, con una disminución brusca en el puerperio inmediato. Estos cambios determinaron la posible participación de la placenta en la secreción de CRH. Recientemente se ha descrito que los amniocitos, las células del citotrofoblasto y deciduals sintetizan y liberan CRH. Además, en diversos estudios In Vitro en células aisladas de la decidua, amnios y corion se ha observado que las interleucinas, norepinefrina, glucocorticoides, oxitocina, vasopresina y otras hormonas del estrés promueven la liberación del Factor Liberador de Corticotropina (CFR) (3,4,5).

A su vez, la CRH estimula éstas células para producir prostanoïdes y potencian la respuesta contráctil del miometrio a la oxitocina.

Por otro lado, la oxitocina y los prostanoideos estimulan la liberación de CRH por células aisladas de la placenta para establecer un sistema de retroalimentación positivo, este hallazgo determinó la posible participación de la placenta en el mecanismo regulador del eje H-H-S, de acuerdo a este modelo, la estimulación progresiva de todos los compartimentos del eje H-H-S podrían culminar en el parto. (1).

Recientemente se han publicado estudios que demuestran una asociación entre la elevación temprana de CRH y parto pretérmino (PP). En el PP se han encontrado niveles significativamente más altos de CRH con respecto al embarazo normal. Estos niveles se mantienen por arriba de lo normal aún después de haber cedido la actividad uterina. Por otro lado, cabe señalar que los niveles de CRH y F son significativamente más altos en los partos que en las cesáreas programadas (7).

Los niveles de ACTH durante el embarazo se han encontrado por debajo de los niveles en mujeres ovulatorias normales. Durante el embarazo es probable que exista una supresión directa de ACTH por estrógenos y/o progesterona, ya que en medios de cultivo se ha suprimido la secreción de ACTH agregando progesterona (1).

Además de lo anterior, durante el embarazo existe un incremento de ACTH en forma progresiva, resultado de la secreción placentaria de ACTH, la cual no está sujeta, al parecer a los efectos de retroalimentación negativa del F. Otra explicación a estos incrementos paulatinos de ACTH es que aumenta el aclaramiento plasmático del cortisol conforme aumenta la filtración glomerular durante el -

embarazo. Por último una alteración en el metabolismo de la Proteína 31 K, prohormona de la ACTH, durante la gestación puede - explicar también el incremento de la ACTH durante el embarazo, - trabajo de parto y parto.

Así mismo, al F se le conoce como un factor desencadenante del trabajo de parto al actuar sobre la placenta lo cual - provoca una supresión de progesterona y un aumento en la secreción de estrógenos y esto a su vez provoca un aumento en la síntesis - de prostaglandinas que finalmente desencadenan la actividad uterina y culminando en el parto.

En conclusión, se ha demostrado que los niveles maternos de CRH se elevan en forma temprana en el embarazo con parto pretérmino. Estos datos sugieren que la actividad temprana del eje - Placenta-Hipófisis-Suprarrenal, reflejado por la elevación temprana de CRH en el plasma materno puede ser parte de una cascada de eventos que desencadenan el Parto Pretérmino.

JUSTIFICACION:

Siendo el Parto Pretérmino una de las complicaciones más frecuentes del embarazo, que se presenta en un porcentaje del 10 AL 12% y que es el causante de hasta el 70% o más de la morbi-mortalidad perinatal, se considera importante esclarecer la participación del CORTISOL en el desencadenamiento del trabajo de parto pre-término y de esta manera buscar métodos que nos permitan prevenir con anticipación el parto pretérmino y así poder abatir las tasas de morbimortalidad perinatal.

OBJETIVOS:

El presente trabajo tiene como objetivo principal conocer la participación del CORTISOL en el desencadenamiento del trabajo de parto pretérmino y buscar estrategias de prevención para disminuir los índices de morbilidad perinatal causados por la prematuréz.

HIPOTESIS DE TRABAJO:

HIPOTESIS VERDADERA: 1.-La ACTH y el F plasmáticos se encuentran aumentados en las pacientes que cursan con trabajo de parto pretérmino.

2.-Las modificaciones en el patrón de secreción de la ACTH y F influyen en el desencadenamiento del trabajo de parto de pretérmino.

HIPOTESIS NULA:

1.-La ACTH y F no modifican su patrón de secreción en pacientes con parto pretérmino.

PACIENTES Y METODOS:

El presente estudio fué realizado en el Servicio de Embarazo de Alto Riesgo del 4o. Piso Sur del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se incluyeron 20 pacientes con Embarazos de 28 a 34 semanas, las cuales se dividieron en dos grupos de estudio de 10 pacientes cada uno.

GRUPO 1: Pacientes con Embarazos de 28 a 34 semanas y con Amenaza de Parto Pretérmino. (grupo Problema).

GRUPO 2: Pacientes con embarazos de 28 a 34 semanas clinicamente sanas (grupo Control).

- CRITERIOS DE INCLUSION:**
- 1.-Embarazo de 28 a 34 semanas con Amenaza de parto pretermino y con Indice Tocolitico igual o mayor de 4 puntos.
 - 2.-Sin antecedentes de Parto Pretermino.
 - 3.-Sin evidencia de Infección urinaria o cervico-vaginal.
 - 4.-Con feto vivo.
 - 5.-Aceptar el estudio.

- CRITERIOS DE EXCLUSION:*
- 1.-Complicaciones obstétricas: Toxemia, Ruptura de membranas, Diabetes, etc..*
 - 2.-Feto no vivo.*
 - 3.-Infecciones.*
 - 4.-No aceptar el estudio.*

- CRITERIOS DE NO INCLUSION:*
- 1.-Antecedente de Amenaza de parto pretérmino en el presente embarazo.*
 - 2.-Tratamiento con Corticoides.*

A : A todas las pacientes incluidas en el estudio se les realizaron Historia clínica completa, estudios básicos de laboratorio y UNA DETERMINACION DE CORTISOL PLASMÁTICO a las 8 de la mañana a las pacientes del grupo control y a las pacientes del grupo problema en el momento de su captación.

El análisis estadístico fue hecho con la prueba estadística de T de Students.

RESULTADOS:

Se estudiaron 20 pacientes las cuales fueron divididas en dos grupos:

EL GRUPO 1 fue de 10 pacientes con embarazos de - 28 a 34 semanas y con amenaza de parto pretérmino, con índice tocolítico de 4 a 6 puntos, que constituyó el grupo problema.

En el GRUPO 2 se estudiaron 10 pacientes con embarazos de 28 a 34 semanas clínicamente sanas y que constituyó el grupo control.

Se hizo una DETERMINACION DE CORTISOL PLASMÁTICO a las 8 de la mañana al grupo control y en el momento de su captación al grupo, problema y los RESULTADOS fueron: En el grupo 1 - un promedio de 396.93 ng/ml con una Media de 310 ng/ml y una DS de 243.37. En el grupo 2 el promedio fue de 575.44 ng/ml - con una Media de 578.95 ng/ml y una DS de 181.55.

La diferencia entre el grupo 1 y 2 fue de 178.51 y que analizada con el método estadístico de la T de Students resultó ser NO SIGNIFICATIVA con una P menor de 0.07.

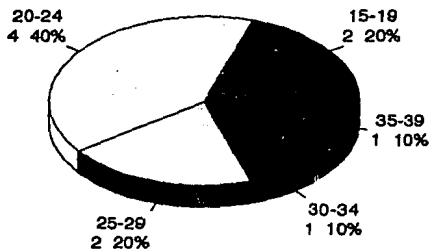
DISCUSION: Es evidente que los niveles de CORTISOL se encuentran elevados durante la gestación y que aumentan durante el trabajo de parto. Sin embargo, en el presente estudio los resultados entre los dos grupos no fueron significativos estadísticamente; pero esto puede deberse al tamaño de la muestra que es pequeño y/o a la amplitud de la desviación estándar.

Por lo tanto se piensa que con una muestra mayor los resultados serán más significativos y pueda concluirse que el cortisol es un determinante importante en el desencadenamiento del trabajo de parto y poder entonces implementar estrategias para prevenir el parto pretérmino.

CONCLUSIONES:

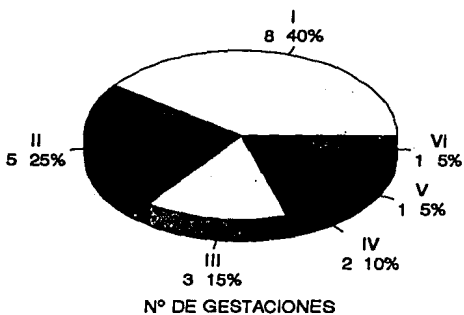
- 1.-El control prenatal adecuado debe ser la base en la prevención de las complicaciones - del embarazo.
- 2.-Se deberá tener mayor control de los Factores de riesgo para parto pretérmino para prevenirlos y de esta manera abatir las tasas de morbilidad perinatal por prematuréz.
- 3.-Solo cuando se conozca con exactitud los factores que determinan el trabajo de parto al término se podrá hacer un intento inteligente para prevenirlo antes del término.

CORTISOL EN PARTO PRETERMINO GRUPO ETARIO

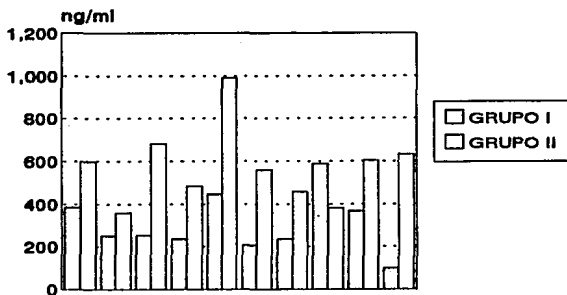


GRUPOS DE AÑOS

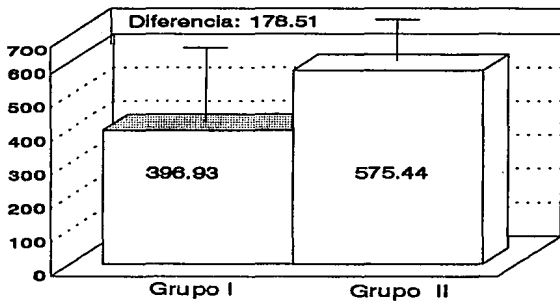
CORTISOL EN PARTO PRETERMINO EDAD GESTACIONAL



CORTISOL EN PARTO PRETERMINO NIVELES PLASMATICOS



CORTISOL EN PARTO PRETERMINO RESULTADOS



BIBLIOGRAFIJA:

- 1.-S.A Jones, A.N. Brooks, J.R. Callis: Steroids Modulate Corticotropin-Releasing Hormone Production in Human Fetal Membranes and Placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68: 825-30.
- 2.-Robin S. Goland, S. L. Wardlaw. High Levels of Corticotropin Releasing Hormone Immunoactivity in Maternal and Fetal Plasma During Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63: 1199-1203.
- 3.-E. Okamoto, T. Takagi, T. Makino: Immunoreactive Corticotropin Releasing Hormone, Adrenocorticotropin and Cortisol in Human Plasma During Pregnancy, Delivery and postpartum - *Horm Metab Res.* 1989; 21: 566-72.
- 4.-A.J. Winters, CH. Oliver. Plasma ACTH Level in the Human Fetus and Neonate as Related to Age and Parturition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974; 39: 269-72.
- 5.-B. Carr, R. Parker, J. Madden. Maternal Plasma Adrenocorticotropin and Cortisol Relationships Throughout Human Pregnancy *A M. J OBSTET. GYNECOL.* 1985; 134: 416-21.
- 6.-W.E. Nolten, P.A. Rueckert. Elevated free Cortisol index in pregnancy: possible regulatory mechanisms. *AM J OBSTET GYNECOL.* 1981; 139: 492-98.
- 7.-C.D.A. Wolfe, S.P. Patel, E.A. Campel: Plasma Corticotropin Releasing Factor (CRF) in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1988; 95: 997-1002.
- 8.-R. S. Goland, S. L. Wardlaw. Biologically active Corticotropin releasing Hormone in Maternal and Fetal Plasma During Pregnancy. *AM J Obstet Gynecol.* 1988; 159: 884-90.

- 9.-F. Petraglia, S. Sutton. *Neurotransmitters and Peptides modulate the release of immunoreactive corticotropin releasing factor from cultured human placental cells.*
AM J Obstet Gynecol. 1989; 160: 247-51.
- 10.-F. Petraglia, L. Giardino. *Corticotropin-Releasing Factor - and Parturition: Plasma and Amniotic Fluid Levels and Placental Bindings Site.* *Obstet Gynecol* 1990; 75: 784--89.
- 11.-W. B. Warren, S. L. Patrick. *Elevated maternal plasma corticotropin releasing hormone levels in pregnancy complicated by preterm labor.* *AM J Obstet Gynecol.* 1992; 166: 1198-1207.
- 12.-*Manual de Normas y Procedimientos. Hosp. "LUIS CASTELAZO AYALA.* 1990. J.M.SS..