

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 176

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

24

**CONCENTRACIONES SERICAS DE AMILASA  
PANCREATICA EN RECIEN NACIDOS  
CRITICAMENTE ENFERMOS**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA  
DRA. LAURA GUADALUPE TAPIA MORQUECHO**

N

**DRA. ALEJANDRA GONZALEZ GRANADOS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN  
PEDIATRIA MEDICA**



MEXICO. D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



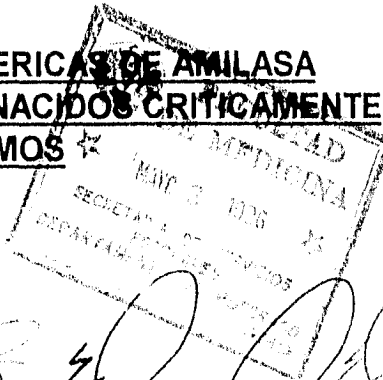
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

**CONCENTRACIONES SERICAS DE AMILASA**  
**PANCREATICA EN RECIEN NACIDOS CRITICAMENTE**  
**ENFERMOS**



**DR. SILVESTRE FRENK FREUND**  
DIRECTOR GENERAL Y PROFESOR  
TITULAR DE PEDIATRIA MEDICA

**DR. ERNESTO DIAZ DEL CASTILLO C**  
SUBDIRECTOR GENERAL DE  
ENSEÑANZA

**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA  
DE PRE Y POST-GRADO

**DR. GILDARDO VALENCIA SALAZAR**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DE NEONATOLOGIA

**DRA. BERTHA CANDELAS RAMIREZ**  
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION



## INDICE

	página
<u>Resumen</u>	1
<u>Summary</u>	2
<u>Introducción</u>	3
<u>Material y métodos</u>	5
<u>Análisis estadístico</u>	6
<u>Resultados</u>	7
<u>Discusión</u>	9
<u>Conclusiones</u>	11
<u>Tablas</u>	12
<u>Bibliografía</u>	14

## RESUMEN

En la literatura médica existe escasa información sobre la capacidad del páncreas neonatal para producir alfa amilasa pancreática (AAP). Se desconoce si el stress del neonato críticamente enfermo modifica la función pancreática. Por lo anterior, se realizó un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal y clínico que incluyó a 38 recién nacidos en quienes se midió el AAP con anticuerpos monoclonales en los 0-7 días y 8-15 días de vida extrauterina, y a sus madres al ingreso. Fueron asignados a 2 grupos ( con asfixia o sin asfixia).

Se encontraron diferencias muy significativas entre las concentraciones maternas y sus recién nacidos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de asfixiados y no asfixiados., ni entre los 0-7 días y 8-15 días de vida extrauterina.

**PALABRAS CLAVE:** alfa amilasa pancreática, asfixia neonatal, recién nacido críticamente enfermo

## SUMMARY

In medical literature, there is scarce information about the ability of the neonatal pancreas to produce pancreatic alpha amylase (PAA). It is not known whether stress in the critically ill neonate modifies the pancreatic function. For this reason, it was made a prospective, comparative, longitudinal and clinic study, including 38 newborns, whose PAA was measured with monoclonal antibodies in days 0-7 and 8-15 of their extrauterine life; their mothers' PAA was measured at the entrance. They were assigned to 2 groups (with or without asphyxia). Very significant differences were found between the concentrations in mothers and in their newborns. There were not statistically significant differences, neither between the group of asphyxiated newborns and the non-asphyxiated newborns one, nor between days 0-7 and 8-15 of extrauterine life.

**KEY WORDS.** Pancreatic alpha amylase, neonatal asphyxia, critically ill newborn.

# CONCENTRACIONES SERICAS DE AMILASA PANCREATICA EN RECIEN NACIDOS CRITICAMENTE ENFERMOS

*Bertha Candelas Ramírez  
Laura Tapia Morquecho  
Alejandra González Granados  
Raquel Rodríguez  
Romelia Velazco Ortiz*

## INTRODUCCION

Las limitaciones funcionales características de la etapa neonatal son siempre reconocidas por la comunidad médica (1,2), así mismo reconoce la facilidad, con que algunas funciones orgánicas se lesionan por stress perinatal en especial ante hipoxia-isquemia tisular produciendo daño sistémico con afección a casi todos los órganos (2,3,4). Se describen: lesión renal (70%) con insuficiencia renal aguda; cardiaca con disfunción miocárdica transitoria; cerebral con fenómenos hemorrágicos y encefalopatía hipóxico-isquémica; lesión de tejido celular subcutáneo con necrosis grasa e incluso glandular con lesión tiroidea como el síndrome de tiroides enferma y el hipoparatiroidismo transitorio prolongado (1,2,3). En relación al aparato digestivo existe literatura científica dedicada al estudio de la enfermedad isquémica intestinal, sin embargo no existen reportes del stress hipóxico isquémico perinatal sobre otras glándulas de función exócrina como el páncreas.

La digestión de los carbohidratos complejos depende de su transformación en estructuras simples mediante una serie de reacciones enzimáticas en las que intervienen las amilasas salival y pancreática para transformar los almidones en disacáridos y oligosacáridos.

La amilasa pancreática no es indispensable para la digestión de los carbohidratos de la leche, ya que los disacáridos como la lactosa son degradados por disacaridasas que se producen en el borde en cepillo de las vellosidades intestinales, en glucosa y galactosa, y son absorbidas en forma activa en contra de un gradiente de concentración.

Se ha considerado que la intolerancia a los almidones en los recién nacidos y lactantes menores de 4 meses está determinada por una deficiencia de amilasa en la luz intestinal (5), aunque la amilasa salival está presente en edades gestacionales tempranas y en etapa neonatal, en cantidad suficiente para modificar el pH gástrico (6).

La literatura universal tiene poca información respecto a la capacidad de producción de amilasa pancreática en fetos y recién nacidos. Se refiere que desde las 20 semanas de edad gestacional se detectan en el páncreas gránulos maduros de zimógeno que contienen amilasa, tripsinógeno, quimotripsinógeno y lipasa (3,6), sin embargo los estudios realizados para determinar concentraciones séricas de amilasa pancreática son erráticos y escasos (7,8,9).

Por lo anterior, se planeó un estudio prospectivo, comparativo, observacional, longitudinal y clínico, para determinar si el stress por hipoxia isquemia perinatal modifica la producción de alfa amilasa pancreática y si la concentración sérica de la enzima tiene relación con la concentración en la madre.



## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 38 recién nacidos menores de 7 días de vida extrauterina que ingresaron a la UCIN del INP, los cuales no presentaron malformaciones mayores o de tubo digestivo, ni antecedentes de exanguinotransfusión o transfusión, se asignaron a uno de dos grupos de estudio: grupo A con hipoxia-isquemia severas y grupo B sin hipoxia-isquemia severa, perteneciendo 19 pacientes a cada grupo; previo consentimiento informado a los padres o tutores, se tomaron a la madre y al paciente 200mcl. de suero, para determinar la concentración de alfa amilasa sérica al ingreso, y 7 días después únicamente a los pacientes.

Se incubó el plasma para inhibir por anticuerpos monoclonales la aifa amilasa salival. Después en una segunda incubación con el sustrato, la amilasa se fragmentó y éstos fragmentos se hidrolizaron con alfa glucosidasa para procesarse por el Sistema de Synchron CX (Beckman USA 1993) que calcula y expresa la actividad de alfa amilasa del páncreas en U/L (10)

La recolección de la muestra se realizó por punción venosa periférica o de catéter central en un envase de plástico o cristal, se centrifugó y separó el plasma manteniéndolo de -2 a -8 grados centígrados hasta procesar las muestras (la amilasa pancreática se mantiene estable por un mes en estas condiciones ) (10), por un miembro del equipo que desconocía las condiciones de los pacientes. Se recolectaron los datos y se procedió al análisis estadístico.

## ANALISIS ESTADISTICO.

Una vez recolectada la información se aplicaron medidas de tendencia central y dispersión: promedio, rango, y desviación estandar para las características y concentraciones séricas de cada grupo de estudio. Para comparar las concentraciones de alfa amilasa pancreática de los grupos se utilizaron pruebas de estadística no paramétricas, de acuerdo con el tamaño de la muestra aplicando la prueba de  $\chi^2$ .

## RESULTADOS

Ingresaron al estudio 38 recién nacidos, 19 en cada uno de los grupos propuestos con una relación masculino-femenino de 2 / 1.8, la edad gestacional para los asfixiados (grupo A) fué de  $36.3 \pm 3.4$  semanas, contra  $36.4 \pm 3.7$  semanas del grupo de no asfixiados (grupo B), y peso al nacimiento de  $2.6 \pm 0.84$  kg respectivamente.

La patología asociada se encontró con mayor frecuencia y gravedad en el grupo A (tabla 1).

A 2 de 19 pacientes del grupo B no se les determinó la primera muestra. La segunda muestra se logró tomar solo en 21 pacientes, 9 de 19 del grupo A y 12 de 19 del grupo B. La edad en que se tomaron la primera y segunda muestras fué 24 horas mayor en el grupo B, con promedio de  $2.8 \pm 2$  y  $9.7 \pm 2.1$  días, contra  $1.7 \pm 1.7$  y  $8.7 \pm 1.7$  días del grupo A.

Las concentraciones de alfa amilasa pancreática (AAP) en la primera y segunda muestras fueron semejantes, tanto en el grupo A con  $1.15 \pm 1.5$  y  $0.85 \pm 1.2$  U/L ( $p > 0.05$ ) como en el grupo B  $0.7 \pm 0.85$  y  $0.47 \pm 0.65$  U/L ( $p > 0.05$ ). Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de AAP cuando se compararon los dos grupos ya mencionados entre sí; grupo A:  $0.84 \pm 1.04$  U/L y grupo B:  $0.58 \pm 0.78$  U/L ( $p > 0.05$ ). Las concentraciones séricas de alfa amilasa pancreática en las 55 determinaciones realizadas fueron siempre  $\leq$  de 3 U/L, con excepción de un caso en el que se reportó una concentración de AAP de 6 U/L y de 347 U/L en la madre, por lo que se excluyeron del análisis global.

Analizando todas las determinaciones de concentraciones séricas de AAP en los recién nacidos de ambos grupos en conjunto se obtuvo un promedio global de  $0.71 \pm 0.91$ .

Se encontró diferencia de gran significancia estadística cuando se compararon los valores de AAP de recién nacidos asfixiados ( grupo A) y sus madres (  $p < 0.00001$ ) y de recién nacidos no asfixiados ( grupo B) y sus madres (  $p < 0.00001$ ). No se encontró diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los dos grupos de madres entre sí,  $25.6 \pm 9.6$  contra  $25.6 \pm 10$  ( $p > 0.05$ ), ni los dos grupos de recién nacidos entre sí (  $p > 0.05$ ).

Cuando se compararon los valores de AAP de todas las primeras muestras de ambos grupos de recién nacidos (  $n=36$ ,  $0.71 \pm 0.9$ ), con los de las madres (  $n=38$ ,  $25.6 \pm 9.7$ ) persiste una diferencia de gran significancia estadística ( $p < 0.00001$ ).

## DISCUSION

Es muy escasa la información encontrada en la literatura revisada respecto a la ontogenia de la AAP en humanos, si bien se reconoce que desde la semana 20 de gestación pueden identificarse en el páncreas los gránulos de zimógeno intracelulares característicos (2)

Fukayama y cols (8) realizaron estudios en ratones, detectando la presencia de AAP por radioinmunoensayo desde etapas muy tempranas de la vida fetal. Otros autores han estudiado la presencia de alfa amilasa salival en estómago en modelos de animales neonatales. Sin embargo son pocos los estudios en recién nacidos humanos orientados a determinar la presencia o ausencia y origen de AAP. Colombo y cols. en el año de 1989 (7), por radioinmunoensayo detectó concentraciones séricas de  $12 \pm 14$  U/L de AAP en cordón umbilical de fetos contra  $122.8 \pm 44.2$  U/L en sus madres, y en cordón umbilical de recién nacidos  $16.7 \pm 11.6$  U/L contra  $103.4 \pm 49.0$  U/L en sus madres. En prematuros encontró valores que fluctuaron en  $32.1 \pm 24.0$  U/L en el primer día, descendiendo a  $9.4 \pm 2.5$  U/L en el 9o. día de vida extrauterina, y en recién nacidos maduros  $45.6 \pm 28.3$  U/L, descendiendo a  $17.8 \pm 14$  U/L entre la segunda semana y 6 meses.

Por los resultados anteriores, el autor sugiere que la AAP es transferida transplacentariamente al producto, el cual no la produciría, por lo que descenderían las concentraciones de acuerdo a sus hallazgos.

A semejanza con lo referido por este autor, nosotros encontramos concentraciones de AAP significativamente menores en el niño que en sus madres, siendo ésta diferencia más importante en nuestro estudio, ya que solo representa el 2.7% de las concentraciones séricas maternas, mientras que en la casuística de Colombo y cols. (7) representa aproximadamente el 24% de la materna en prematuros y en los de término el 44%. Por otro lado Fuyukama (8) no detecta por radioinmunoensayo AAP en fetos ni en recién nacidos. Zabransky (9) incluyendo niños de 3 a 353 días, detecta AAP mayores de 30UI/L cuando cataliza a 25o.C y > 60 UI/L a 37o.C, pero no analiza los hallazgos en la etapa neonatal

Al grupo de pacientes que estudiamos se le determinó concentraciones de AAP en dos tiempos, la primera en recién nacidos iguales o menores de 8 días y la segunda entre 9 y 15 días de vida extrauterina, e incluyó pacientes gravemente enfermos y pacientes con patología moderada, encontrando en los neonatos concentraciones muy inferiores a las maternas, que representan en promedio el 2.7% de las concentraciones maternas las cuales persistieron en los neonatos de 8-15 días de vida extrauterina.

Lo anterior pudiera ser explicado por diferencias en los métodos, ya que la determinación por anticuerpos monoclonales se considera altamente específica, con recuperación de la actividad de AAP sérica de un 99 a 100% y una actividad residual de alfa amilasa salival aproximadamente del 3%; y la determinación por radioinmunoensayo ( para una u otra isoenzima de alfa amilasa) utiliza antisuero altamente selectivo y la reacción cruzada es menor de 0.1% (11).

Los resultados por ambos métodos, son aparentemente comparables; llama la atención la mayor concentración reportada por Colombo, tanto en las madres como en los niños, en relación a las obtenidas en nuestro estudio.

## CONCLUSIONES.

Siendo la determinación con anticuerpos monoclonales la técnica más altamente sensible y específica y tomando en cuenta las diferencias entre lo reportado en la literatura y lo encontrado en éste trabajo, concluimos que:

1. La AAP no es transferida transplacentariamente de manera eficaz al feto, ya que si así fuera, detectaríamos concentraciones séricas en el recién nacidos correspondientes al 24 -44% de las maternas, semejantes a lo encontrado por Colombo.
2. El grupo de pacientes que estudiamos no detectamos AAP, ya sea por encontrarse suprimida su producción debido al \*efecto del stress (pacientes críticamente enfermos); \*porque ontogénicamente no es el tiempo biológico de su producción o una tercera alternativa es que \*produzca una isoenzima química o estequimétricamente diferente que no sea detectada por el método utilizado.

Tabla 1

**PATOLOGIA ENCONTRADA EN AMBOS GRUPOS DE  
RECEN NACIDOS**

PATOLOGIA	ASFIXIADOS	NO ASFIXIADOS
RESPIRATORIA		
TTRN	3 / 19	2 / 19
Asp. Liq. Meconial	1 / 19	1 / 19
EMH	7 / 19	0 / 19
INFECCIOSA		
Pot. Infeclado	6 / 19	5 / 19
Sepsis	1 / 19	0 / 19
CARDIOVASCULAR		
PCA	2 / 19	2 / 19
Otras cardiopatías	1 / 19 *	0 / 19
HIPERTENSION PULMONAR	3 / 19	0 / 19
DIGESTIVAS	0 / 19	1 / 19 **
HBINH	4 / 19	9 / 19
ENF. HEMOLITICA DEL R.N.	3 / 19	2 / 19
METABOLICAS ç	5 / 19	4 / 19
CRISIS CONVULSIVAS	3 / 19	0 / 19
HEMORRAGIA INTRA CRAN.	2 / 19	0 / 19
APNEAS	1 / 19	3 / 19
INSUFICIENCIA RENAL	1 / 19	0 / 19

\*Insuficiencia Mitral

\*\*Atresia de Vías Biliares

ç Hipoglucemia, hipocalcemia,  
hiponatremia, hiperkalemia,  
acidosis.



Tabla 2.

**CARACTERISTICAS DE LOS RECIEN NACIDOS ESTUDIADOS**

CARACTERISTICAS	GRUPO A n=19	GRUPO B n=19	p
Edad Gestacional (sem)	36.3 ± 3.4	36.4 ± 3.7	N.S.
Peso (kg)	2.6 ± 0.84	2.4 ± 0.84	N.S.
Edad 1a. muestra (días)	1.7 ± 1.75	2.8 ± 2	N.S.
Edad. 2a.muestra (días)	8.7 ± 1.9	9.7 ± 2.1	N.S.
AAP ( U/L ) 1a. muestra	1.15 ± 1.5	0.7 ± 0.85	N.S.
2a. muestra	0.85 ± 1.2	0.47 ± 0.65	N.S.
AAP ( U/L ) madre	25.6 ± 9.6	25.6 ± 9.9	N.S.

N.S. No. significativa estadísticamente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Smith C, Nelson N: *The Physiology of the Newborn Infant*. 4a ed. USA: Charles C Thomas Publisher, 1976; 465-468.
2. Polin RA, Fox WW: *Fetal and neonatal physiology*. USA: WW Saunders company, 1992; 1050-1057.
3. Pearlman J. *Systemic abnormalities in term infants following perinatal asphyxia*. Clin Perinat 1989; 16:475-484.
4. Sexon W, Sexon S, Rawson J, Brann A. *The multisystem involvement of the asphyxiated newborn*. Pediatr Res 1976; 6:11-6.
5. Nelson WE: *Tratado de Pediatría*. 14a ed. USA, Interamericana-Mc Graw-Hill, 1992; 548-550.
6. Hodrge C, Lebenthal E, Lee PC, Topper W. *Amylase in the saliva in the gastric aspirates of premature infants: its potential role in glucose polymer hydrolysis*. Pediatr Res 1983; 17:998-1001.
7. Colombo C, Maiavacca R, Ronchi M, Bottani P, Stripparo L, Corbetta C, Sereni LP. *Serum levels of immunoreactive trypsin during development: comparison with levels of lipase and amilase*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989; 9:194-9.
8. Fuyakama M, Ogawa M, Hayashi Y, Koike M. *Development of human pancreas. Immunohistochemical study of fetal pancreatic secretory proteins*. Differentiation 1986; 31:127-33.

9. Zabransky S, Tritschler W. *Alpha-amylase standard values in children*. *Klin Pediatr* 1986; 198:29-32.
10. *Pancreatic Amylase Reagent (PAMY)*. Synchron CX Systems. Beckman. USA, oct 1993.
11. Tietz N: *Textbook of clinical chemistry*. USA: Bertis Carl Ashwood Edward, 1994; 653-663.