

112628
71



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

**COORDINACION DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MEDICAS SEDE CENTRO**

UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**"ASOCIACION DE LA CONCENTRACION DE FACTORES DE
CRECIMIENTO IGF-1, EGF Y TGF-BETA, CON EL RETRASO
DEL CRECIMIENTO FETAL INTRAUTERINO Y SUS
MODIFICACIONES DURANTE LA GESTACION"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS
P R E S E N T A :**

MARCELINO HERNANDEZ VALENCIA



MEXICO. D. F.

ENERO 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

I - ANTECEDENTES	2
II - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
III - HIPOTESIS	8
IV - OBJETIVOS	9
V - MATERIAL Y METODOS	10
VI - DISEÑO DEL ESTUDIO	15
VII - TAMAÑO DE LA MUESTRA	16
VIII - CRITERIOS DE INCLUSION	17
IX - CRITERIOS DE EXCLUSION	18
X - CRITERIOS DE ELIMINACION	19
XI - VARIABLE INDEPENDIENTE	20
XII - VARIABLES DEPENDIENTES	21
XIII - DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	22
XIV - VARIABLES DE ESTUDIO	24
XV - ANALISIS ESTADISTICO	25
XVI - RESULTADOS	26
XVII - COMENTARIOS	28
XVIII - REFERENCIAS	30

ASOCIACION DE LA CONCENTRACION DE FACTORES DE
CRECIMIENTO IGF-1, EGF Y TGF-BETA, CON EL RETRASO
DEL CRECIMIENTO FETAL INTRAUTERINO Y SUS
MODIFICACIONES DURANTE LA GESTACION.

INVESTIGADOR PRINCIPAL
DR. MARCELINO HERNANDEZ VALENCIA

TUTOR
DR. ARTURO ZARATE TREVIÑO

INVESTIGADORES ASOCIADOS:
BIOL. RAQUEL OCHOA RESENDIZ
QFB MA. EUGENIA FONSECA YERENA

Lugar donde se desarrollo el proyecto
Unidad de Investigacion Médica en Enfermedades Endocrinas Hospital de
Especialidades, C. M. N. Siglo XXI, IMSS

Agradezco al CONACyT el apoyo brindado mediante la beca crédito otorgada

ANTECEDENTES

Las alteraciones del crecimiento fetal, están entre los principales problemas obstétricos. El retraso del crecimiento fetal intrauterino (RCIU), es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad del recién nacido (1). Su frecuencia va desde 3% en países desarrollados, hasta 17% en países en vías de desarrollo (2). En nuestro país se ha informado frecuencia de 12% (3). Se han estudiado múltiples causas extrínsecas de RCIU, entre las que destacan las condiciones maternas y ambientales, como insuficiencia placentaria, trastornos endocrinos, enfermedades crónico-degenerativas, aspectos nutricios, hereditarios, vasculares, enfermedades intercurrentes y estado socioeconómico (4). Las causas intrínsecas de esta complicación del embarazo no se han estudiado, el RCIU se presenta de dos maneras, la forma simétrica que se desarrolla desde el primer trimestre del embarazo y la forma asimétrica que se presenta durante el tercer trimestre del embarazo. En esta última forma se preserva el crecimiento de los centros vitales para evitar el deterioro fetal, pero si la privación del crecimiento es intensa puede afectar el desarrollo cerebral. El peso fetal por debajo de los límites normales hace que el feto tenga riesgo de muerte o de trastornos físicos e intelectuales (5-6). Es importante distinguir entre RCIU y la posibilidad de talla baja a causa de un rasgo familiar en el que los productos tienen tejido subcutáneo adecuado y medidas corporales proporcionales. Los neonatos hipoplásicos se clasifican como grupos anómalos con tamaño limitado debido a un deterioro intrínseco de la división celular, así como los neonatos con escaso desarrollo o pérdida de peso debidos a falla nutricia durante la etapa fetal. En estos casos, solo se cuenta con los hallazgos clínicos que sugieren la causa de este retraso como malformaciones congénitas, oligohidramnios, polihidramnios, amnios mudoso, arteria umbilical única y disfunciones placentarias y cordonales. En estos casos, la supervivencia del producto depende de los tejidos musculares y grasos disponibles, necesarios durante la resolución del embarazo, ya que la asfixia y consumo de energía se intensifican durante el trabajo parto, por lo que en dicho periodo aumentan la morbilidad y la mortalidad perinatales (7-8).

El crecimiento fetal en la etapa temprana se debe a un incremento en el número de células (hiperplasia) y posteriormente en la etapa tardía, a

incremento en el tamaño celular (hipertrofia) — y permanente subsiguiente de equilibrio entre ambos mecanismos. Hay muchas sustancias que participan en el crecimiento y diferenciación celular, por lo que ha despertado interés el estudio de los factores biológicos de crecimiento como mediadores en el RCUT, entre ellos, un grupo de péptidos muy activos para estimular la proliferación celular *in vitro*, que se les nombran "factores de crecimiento" (9,5). El crecimiento y la supervivencia de la mayoría de las células *in vitro* depende de la presencia de suero (que contiene factores de crecimiento) en el medio de cultivo. Los factores de crecimiento que destacan son, factor de crecimiento insulinoide (IGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (9-10).

El IGF es una proteína básica, caracterizada por presentar zonas de homología con la molécula de la proinsulina sobre todo en las áreas correspondientes a las cadenas α y β , 45% de sus aminoácidos son idénticos, tiene 12 residuos de aminoácidos correspondientes al péptido C o de unión y un núcleo no polar, indispensable para la estructura terciaria y la unión a sus receptores, lo que en conjunto determina una estructura tridimensional muy semejante a la de la insulina (11-12). Se supone que participa en la regulación del crecimiento fetal normal por acción sobre la mayor parte de órganos y tejidos, ya que se sabe que la insulina regula el metabolismo basal por interacción con sus receptores y tanto el IGF como la insulina tienen receptores similares estructural y funcionalmente, por lo que pueden compartírselos. El IGF es intermediario de la acción de la hormona de crecimiento a nivel celular (13). No se almacena en tejidos animales. Se sintetiza principalmente en el hígado y en menores cantidades en la placenta y tejidos fetales (14-15).

El IGF es un compuesto de peso molecular bajo, estable al calor, dializable, constituido por 53 aminoácidos. Se demostró su presencia al observar que los animales (rata, ratón, oveja, conejo) inyectados con extractos de glándula submaxilar de ratón abrían prematuramente los párpados y les brotaban más pronto los dientes (16). Es el factor más potente para estimular la proliferación celular de múltiples tejidos de origen ectodérmico y algunos mesodérmicos, en especial de mamíferos. Se ha observado que *in vivo*

acelera la diferenciación de las células epiteliales de la piel, la córnea, así como del endotelio de los vasos sanguíneos, la mucosa del intestino y del epitelio pulmonar. Se ha informado que la deficiencia de este factor en la segunda mitad del embarazo puede condicionar RCIU asimétrico (17). Se han encontrado niveles elevados de TGF en los homogenados de placenta y en los tejidos fetales así como en la orina de niños pequeños hasta de 2 años de edad, después su concentración disminuye progresivamente en ambos sexos hasta la senectud (17,5).

El TGF- β es un polipéptido de bajo peso molecular, estable al calor y al tratamiento con ácidos. Para su estudio se ha aislado de homogenados de tejidos embrionarios, tumores y de los extractos de plaquetas. Se ha encontrado en los tejidos fetales de la mayor parte de especies estudiadas, así como en la placenta, suero y orina del ser humano (18). Al TGF- β se le considera como multifuncional ya que se ha observado que puede estimular o inhibir la proliferación y crecimiento celular, así mismo se considera que actúa como un regulador biológico ya que antagoniza o modifica la acción de otros factores de crecimiento. Lo anterior se basa en experimentos *in vitro* en los que se ha observado que tiene un importante control negativo del crecimiento sobre muchos tipos celulares. *in vivo* se le implica en el control negativo del crecimiento epitelial (19), en mamíferos esta acción antiproliferativa no se ha encontrado en los tejidos mesenquimatosos como el trofoblasto embrionario. También se ha propuesto que el TGF β tiene una importante función en los procesos que regulan el inicio del parto pretérmino ya que tiene el potencial de inhibir tanto el trabajo de parto pretérmino, como el trabajo de parto a término. Esto incluye reblandecimiento y dilatación del cervix, lo cual se asocia con decremento en el contenido de colágena, por aumento de la actividad colagenolítica, así como por disminución de la interleucina 1 (20), ya que se han observado efectos sobre la síntesis de prostaglandinas, lo que es evidencia adicional de la importancia del TGF- β en el mantenimiento del embarazo, que sugiere su potente acción inmunosupresora tanto *in vivo* como *in vitro*, además de atribuirle al TGF- β la regulación de la respuesta inmunitaria materna, necesaria para prevenir el rechazo inmunológico del feto (21-22). El péptido TGF- β parece ser la forma embrionaria del TGF del adulto, su presencia se ha demostrado en

una gran variedad de tejidos neoplásicos, pero también en la placenta y los tejidos fetales de rata y ratón donde se encuentra en elevadas concentraciones, sin embargo no ha sido posible detectarlo en los tejidos normales del adulto ya que se expresa únicamente en las células tumorales (23).

La evidencia anterior hace suponer que los factores de crecimiento tienen una función central importante en la mitosis y diferenciación celular, con lo que favorecen la interacción trofoblasto-endometrio y mantienen el embarazo temprano. A los factores de crecimiento se les han considerado diferentes puntos de acción dentro de las fases de la mitosis, por lo que en forma general se les ha llamado también factores de "progresión" (24). Las concentraciones plasmáticas de factores de crecimiento en ratas de sexo femenino aumentaron durante el embarazo, con un informe de un incremento significativo 5 a 7 veces más alto que lo encontrado en ratas vírgenes, así como mayor concentración en comparación con la encontrada en ratas operadas sin estar embarazadas, lo cual se realizó para descartar que las concentraciones de los factores de crecimiento se elevaran por la cirugía misma y no por el embarazo; los trastornos del peso de los fetos vivos de ratas sialoadenectomizadas fueron significativamente más bajas que las del grupo control, además esta deficiencia puede causar abortos en ratas embarazadas durante el primer tercio de la gestación y en la segunda mitad del embarazo puede causar retraso asimétrico del crecimiento. Se ha sugerido que la glándula submandibular puede ser la principal fuente de factores de crecimiento en plasma pero no de factores de crecimiento en orina, ya que las concentraciones de factores de crecimiento urinarios no muestran cambios durante el embarazo y no difieren de las de mujeres no embarazadas. La concentración plasmática de EGF en ratas en los diferentes periodos del embarazo y de acuerdo al ritmo circadiano son mayores a las 8:00 h que en el resto del día (25,17). Por pruebas inmunohistoquímicas se han encontrado los factores de crecimiento en las tres formas trofoblásticas (citotrofoblasto, trofoblasto intermedio y sincitiotrofoblasto), lo que además sugiere una función autoerina y paracrina en la regulación de la implantación del blastocisto (26-27), por la presencia de receptores comunes demostrados en el endometrio humano, decidua y sitios de implantación.

Estos datos sugieren que los factores del crecimiento tienen un papel fisiológico en el crecimiento fetal y que su deficiencia puede causar RCIU (28). En informes previos, la terapia de sustitución en ratas sialvadeneetomizadas ha prevenido la muerte fetal intrauterina y se ha obtenido un mejor peso fetal, sobre todo con el uso de EGF, sin hallar cambios en el incremento de peso con el uso de TGF- β ; así mismo, el uso de antisuero-EGF en las ratas condicionó disminución del peso fetal, sin encontrar reactividad cruzada entre el suero anti-EGF y TGF- β (29,26,38). Desafortunadamente el mecanismo de la acción de los factores de crecimiento sobre el crecimiento fetal aún no es claro, lo que hace suponer que como no se afecta el crecimiento cerebral, pero decrece proporcionalmente el crecimiento del hígado y los intestinos, al igual que el peso corporal, posiblemente la deficiencia de estos factores biológicos de crecimiento pueda ser la causa de la insuficiencia utero placentaria, lo que finalizaría en RCIU (30-31).

Los estudios realizados en seres humanos están dirigidos a describir y validar la técnica de medición de los factores de crecimiento (32). En dicho estudio, las concentraciones de EGF aumentaron al mismo tiempo en que se inició el crecimiento de la placenta y el feto. Por otro lado, se ha confirmado que en el ser humano, al igual que en la rata, las determinaciones de EGF en orina no presentan relación con la concentración en suero, y tampoco hay cambios en niveles urinarios entre pacientes embarazadas y no embarazadas (17), un dato importante es que no existe diferencia significativa entre la concentración en suero materno y suero de cordón umbilical fetal, por lo que es posible hacer las determinaciones en suero materno, ya que se considera que son un buen indicador del estado de los factores de crecimiento en el producto. Hasta donde tenemos noticia, no se han hecho investigaciones de IGF y TGF- β en embarazos humanos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los factores del crecimiento son importantes para el crecimiento fetal, así como para el desarrollo del embarazo, por lo que la deficiencia en la producción de estos factores puede originar trastornos en el crecimiento del producto (5).

Por lo anterior es importante estudiar:

- 1.- ¿Cuáles son las concentraciones de los factores del crecimiento IGF-1, FGF y IGF- β según la edad gestacional, en el embarazo con crecimiento fetal normal y con RCIU?
- 2.- ¿El RCIU está asociado con bajas concentraciones plasmáticas de factores de crecimiento IGF-1, FGF y IGF- β , en relación con las concentraciones encontradas en los embarazos con crecimiento fetal normal?

HIPOTESIS

Las concentraciones de factores biológicos de crecimiento IGF-1, EGF y TGF- β , durante la gestación en embarazos con RCIU, son diferentes a las encontradas en embarazos con crecimiento fetal normal

El RCIU se asocia con la disminución de los factores biológicos de crecimiento IGF-1, EGF y TGF- β , en relación con el crecimiento fetal normal.



OBJETIVOS

Determinar las concentraciones de los factores biológicos de crecimiento IGF-1, EGF y TGF- β , en cada trimestre, en los embarazos con RCIU y con crecimiento fetal normal

Comparar si las bajas concentraciones de los factores biológicos de crecimiento IGF-1, EGF y TGF- β , están asociados a embarazos con RCIU

MATERIAL Y METODOS

POBLACION DE ESTUDIO

Se tomaron dos grupos de embarazadas, derechohabientes del IMSS, un grupo con RCIU y otro con crecimiento fetal intrauterino normal

GRUPO DE ESTUDIO

Embarazadas complicadas con RCIU. Enviadas de los hospitales de referencia al H.G.O. No. 3 C.M. La Raza, de tercer nivel de atención, a donde son enviadas las mujeres por alguna complicación del embarazo, además de ser derechohabientes del IMSS

GRUPO TESTIGO

Embarazadas con crecimiento fetal intrauterino normal para su edad gestacional. Captadas en los Hospitales Generales de Zona IMSS, de segundo nivel de atención, donde se atienden a las embarazadas sin complicaciones de su gestación.

METODO

La determinación de los factores de crecimiento se llevo a cabo por tecnica de ELISA, IRMA y RIA de doble anticuerpo

Las muestras se procesaron con los siguientes reactivos:

Estuche de analisis inmunoradiometrico (IRMA) para determinar cuantitativamente factor de crecimiento insulino de suero, de Diagnostic Systems Laboratories INC (Webster, Texas USA), que incluye una extraccion con solucion alcohol acida en la que el IGF es separado de sus proteinas de union.

Estuche de radioinmunoanalisis para determinar cuantitativamente el factor de crecimiento epidérmico, de Amersham International plc (Amersham, UK), estandarizado en nuestro laboratorio para las determinaciones en suero.

-Sistema de ELISA para la determinación en suero de factor de crecimiento transformante, de Quantikine (R&D Systems Minneapolis USA).

Proceso y manejo de la muestra: Cada muestra de 2 ml de sangre venosa obtenida de la madre en ayuno, se recolecto en tubos de ensaye de 13x100, con 25 µl del inhibidor de proteasas Aprotinina, a una concentracion de 500 KIU/ml. Se separa el suero por centrifugacion y se guarda en alicuotas de 250 µl a -20 °C. Para la determinación de IGF por RIA se adicionan 100 µl de liquido biológico, estándares y controles, 100 µl de IGF radioactivo y 100 µl de una cantidad limitada y fija de anticuerpo anti-IGF en tubos de plástico de 12x75. Se incuba 1 hora a temperatura ambiente y la fracción unida se separa mediante un segundo anticuerpo coprecipitado con polietilenglicol, del cual se adiciona 1 ml a la mezcla de reaccion. Se incuba 15' a temperatura ambiente, se centrifuga a 3500 rpm a 4 °C, se decanta el sobrenadante y la radiactividad del precipitado se determina en un contador de radiaciones. Para IRMA se hacen dos procedimientos, uno de extraccion y el IRMA propiamente dicho, que se deben realizar en el mismo

dia, para la extracción se emplean 100 μ l de la muestra del paciente a los que se añaden 400 μ l de una solución de etanol más HCl. Se agita con vortex y se incuba por 30' a temperatura ambiente. Se centrifuga y finalmente a 100 μ l del sobrenadante se añaden 500 μ l de solución neutralizante (amortiguador tris), para el IRMA se adicionan 50 μ l de los extractos, estándares y controles en el fondo de tubos previamente cubiertos con anticuerpo anti-IGF-1. Inmediatamente se adiciona 200 μ l de anti-IGF-1 marcado con I-125; se agitan los tubos y se incuban a temperatura ambiente durante 3 horas, en agitación a 180 rpm. Se decantan todos los tubos y se lavan tres veces con 3 ml de agua desionizada, se cuentan todos los tubos en un contador γ . Para la determinación de TGF- β , previamente se separa la fracción latente de la actividad mediante tratamiento con HCl 2N, en forma similar a la extracción de IGF-1, después para la realización del ELISA se adicionan secuencialmente 100 μ l del anticuerpo conjugado con enzima y 100 μ l de las muestras y los estándares, en pozos cubiertos con anticuerpo anti-TGF- β , se incuba por 120' a temperatura ambiente, con agitación constante a 180 rpm. Se aspiran y se lavan los pozos 3 veces con 300 μ l de solución amortiguadora-tween. Se adicionan 200 μ l de sustrato a cada pozo y se incuba por 30 minutos a temperatura ambiente con agitación constante. Después la reacción se detiene por adición de 50 μ l de NaOH. Se lee la densidad óptica a 405 nm contra el blanco del sustrato. Con los valores obtenidos de los estándares se traza una curva estándar en donde se interpolan los valores de las muestras problema.

ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitó el consentimiento por escrito de participación de las embarazadas, ya que se obtuvo sangre venosa en una cantidad mayor a lo habitual para las realizaciones de los exámenes prenatales, lo que involucra una cantidad de 2 ml más por muestra para nuestro estudio. Los embarazos con RCIU se mantuvieron bajo vigilancia estrecha y con las medidas generales que se utilizan para estos casos, tendientes a evitar el deterioro del producto de la concepción, ya que actualmente no existe tratamiento específico para revertir esta situación, por lo que este estudio trata de profundizar más en el conocimiento del RCIU, para evaluar la posibilidad de otros medios de abordaje a este problema.

LUGAR DEL ESTUDIO

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades C.M.N., Siglo XXI, IMSS

Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 C.M. La Raza, IMSS, donde se atienden embarazos de alto riesgo, enviadas de los hospitales de referencia

Hospital General de Zona perteneciente al IMSS, del área de influencia del C.M. La Raza, donde se atienden pacientes obstétricas, que corresponden a embarazos sin complicaciones, de segundo nivel de atención.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio longitudinal y comparativo, en el que se formaron los grupos de acuerdo al diagnóstico obstétrico para asignarlos al grupo con RCIU o al grupo con crecimiento fetal normal.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estableció la estimación de acuerdo al cálculo de la fórmula para comparar promedios, donde α es el valor tabular para un valor crítico de $p = 0.05$, β representa el error tipo II, σ es la desviación estándar en sangre de embarazadas con crecimiento fetal normal y δ es la diferencia de medias esperada, entre grupos (17). Se obtuvo un resultado total de 18 pacientes.

$$Z\alpha = 1.96$$

$$Z\beta = 1.282$$

$$\sigma = 0.64$$

$$\delta = 0.72$$

$$2N = \frac{4 (Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma^2}{\delta^2}$$

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

EMBARAZADAS CON CRECIMIENTO FETAL NORMAL

- Embarazadas que acudieron en el primer trimestre, sin complicaciones y longitud por ultrasonido de saco gestacional acorde con la edad gestacional
- Embarazadas que estuvieron de acuerdo en ingresar al estudio

EMBARAZADAS CON RCIU

- Embarazadas que acudieron en el primer trimestre, complicadas con RCIU, diagnosticado por ultrasonido
- Embarazadas sin ninguna enfermedad concomitante que ingresaron en el primer trimestre para descartar la posibilidad de RCIU asimétrico, desarrollado en el segundo y tercer trimestre de embarazo, como causa de aporte insuficiente de nutrientes y oxígeno.
- Embarazadas que estuvieron de acuerdo en ingresar al estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Embarazadas con amenorrea (po II) es decir que ignoren su fecha de última menstruación, que tengan ciclos menstruales irregulares o que hayan usado algún método anticonceptivo durante los 3 meses previos al embarazo.

- Embarazadas diagnosticadas por ultrasonido con producto grande para la edad gestacional durante el primer trimestre

- Embarazadas en las que no concuerda su edad gestacional por fecha de última menstruación.

- Embarazadas que presentaron enfermedad hipertensiva del embarazo, en cualquiera de sus etapas. Continuando con su control prenatal en la forma ordinaria y de acuerdo a las normas del hospital participante.

- Embarazadas con mola embrionada o que en el embarazo previo hayan presentado esta complicación.

- Embarazadas con gestación gemelar

- Embarazadas portadoras de malformaciones müllerianas (alteraciones congénitas del tracto reproductor femenino).

- Productos con más de 2,500g confirmados al nacimiento, que se habían considerado con RCIU.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Embarazadas en las que se encontro malformaciones congénitas fetales.
- Embarazadas que presentaron obito

;

VARIABLE INDEPENDIENTE

Retraso en el crecimiento fetal intrauterino

DEFINICION CONCEPTUAL Niños pequeños para su edad gestacional determinado por ultrasonido obstétrico durante el primer trimestre de embarazo y confirmado al momento del nacimiento cuyo peso es igual o inferior a 2,500 g. El cual es considerado como una entidad durante todo el embarazo ya que no puede cambiar la forma simétrica hacia asimétrica durante la gestación.

DEFINICION OPERACIONAL Se consideró RCIU cuando por ultrasonido obstétrico durante el primer trimestre de embarazo se encontró un producto que por la medida cefalo caudal fue menor a lo considerado normal para su edad gestacional, con promedio de 5 mm menor a lo esperado de su talla en pacientes con amenorrea (tipo I (ciclos menstruales regulares y sin antecedentes de haber utilizado métodos anticonceptivos 3 meses previos al embarazo). Durante el segundo trimestre se consideró retraso del crecimiento cuando el ultrasonido mostró una diferencia de 30 mm menos en el diámetro biparietal y longitud de fémur del esperado, en el tercer trimestre cuando se halló un diámetro biparietal y longitud de fémur (7) menor de 10 mm del esperado. El seguimiento del retraso en el crecimiento fetal intrauterino se confirmó al término del embarazo al encontrar el peso igual o inferior a 2,500 g para considerarlo dentro de este grupo.

CATEGORIA - Producto pequeño para su edad gestacional
Producto con crecimiento normal para su edad gestacional

ESCALA: Nominal

VARIABLES DEPENDIENTES

- Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
- Factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1)
- Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β)

DEFINICION CONCEPTUAL. Los factores de crecimiento regulan la proliferación de los diferentes tipos celulares; actúan en diferentes puntos del ciclo celular y la presencia previa de alguno de ellos puede condicionar un estado de competencia o capacitación de la célula para responder mejor a otros estímulos.

DEFINICION OPERACIONAL. La determinación de los factores de crecimiento se realizó a través de los métodos de referencia establecidos para IRMA, RIA y ELISA de doble anticuerpo.

MEDICIONES. Se formaron de acuerdo a los datos obtenidos, realizándose en pg y ng/ml.

ESCALA Cuantitativa continua.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

Para predecir la edad gestacional se tomó en cuenta la determinación ultrasonográfica de la longitud del saco gestacional, con lo cual es posible asignar una edad sonográfica ajustada al crecimiento (GASA), capaz de determinar la edad gestacional en un límite de ± 5 días.

La medición ultrasonográfica de la longitud vertex-coxis se utiliza en el primer trimestre de embarazo y el diámetro biparietal y longitud de fémur a partir del segundo trimestre.

Todas las embarazadas dentro del estudio que presentaron alguna complicación (ej. preeclampsia, sangrados por inserción baja de placenta), durante el desarrollo del mismo, continuaron su vigilancia y control prenatal en la forma habitual dentro del hospital, con los estudios y exámenes que fueron pertinentes, así como hospitalizaciones en caso necesario.

Se obtuvieron las muestras de:

1.- Sangre venosa a las embarazadas complicadas con RCIU, al momento de hacer el diagnóstico por ultrasonido y posteriormente a las 12, 28 y 40 semanas de gestación o al momento del parto. La cantidad de 2 ml por cada muestra, al encontrarse en ayuno y la muestra se tomó a las 8 am (25) aproximadamente.

2.- Sangre venosa a las embarazadas con crecimiento fetal normal para su edad gestacional a las 12, 28 y 40 semanas de gestación o al momento del parto. La cantidad de 2 ml por cada muestra, en ayuno y la muestra se tomó a las 8 am aproximadamente.

Todas las ultrasonografías se tomaron por un mismo ultrasonografista para mantener uniforme el criterio diagnóstico, el cual estuvo cegado de los antecedentes y grupo al que pertenecía la embarazada.

Las muestras se procesaron por una misma química laboratorista para mantener el criterio y metodología de la realización de la técnica.

La química recibió las muestras en el laboratorio, numeradas en forma secuencial, ya que a las pacientes se les asignó un número progresivo de acuerdo al momento de ingreso al estudio, con el que fueron etiquetados los tubos, para ignorar de esta forma a que grupo de pacientes pertenecían.

Los resultados se leyeron en forma computarizada a través del equipo y procesador de radioinmunoanálisis, con lo que se obtuvo de esta forma imposibilidad para modificar o corregir los datos obtenidos.

El control prenatal se llevó a cabo por el autor encargado del proyecto, utilizando un calendario de citas para vigilar ambos grupos y valorar cada uno de los índices y variables bajo un mismo criterio.

Para controlar la variabilidad intraobservador, periódicamente fue supervisada la lectura de USG y de las pruebas de laboratorio, a través de concordancia con kappa.

LISTA DE VARIABLES DE ESTUDIO.

- EDAD.** Se consideró en número de años cumplidos.
Escala cuantitativa discreta.
- ESCOLARIDAD.** Número de años de estudio completos.
Escala cuantitativa discreta.
- NIVEL SOCIO-ECONÓMICO.** Situación económica en que se encontraba la embarazada, considerado como bueno, regular, malo, de acuerdo al número de salarios mínimos como ingreso familiar.
Escala ordinal.
- ESTADO CIVIL.** Situación legal en que se encontraba la embarazada, considerada como soltera, unión libre, casada, divorciada.
Escala nominal.

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:

- **GESTAS.** Número de veces que se ha embarazado.
Escala cuantitativa discreta.
- **PARAS.** Número de partos por vía vaginal.
Escala cuantitativa discreta.
- **ABORTOS.** Número de embarazos que se interrumpen antes de las 20 semanas o que tengan un peso inferior a 500 g.
Escala cuantitativa discreta.
- **CESAREAS.** Número de embarazos con resolución a través de cirugía abdominal.
Escala cuantitativa discreta.
- **PESO.** De la embarazada determinado en kg.
Escala cuantitativa continua.
- **TALLA.** De la embarazada determinado en cm.
Escala cuantitativa continua.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO (34).

1.- Análisis de varianza de una vía, para evaluar diferencias entre ambos grupos

2.- Análisis de varianza de dos vías, en donde el factor uno fue el crecimiento intrauterino y el factor dos fue el tiempo por trimestre de embarazo

3.- Análisis de covarianza para evaluar la influencia de la talla sobre los factores biológicos de crecimiento.

RESULTADOS

En las Tablas 1 y 2 se muestran las concentraciones de IGF-1, donde se observa que las concentraciones en los embarazos con crecimiento fetal normal son mayores que las de los embarazos con RCIU. ($p < 0.0000$) (Tabla 9). Se puede apreciar que aumentan conforme evoluciona la edad gestacional en ambos grupos. En la Tabla 10 se muestra la diferencia con el ANOVA de dos vías ($p < 0.0000$). En la Figura 1 se muestra el histograma de los promedios de IGF-1. En las Tablas 3 y 4 se muestran las concentraciones del FGF, donde se observan valores similares en cada trimestre de embarazo en ambos grupos. Al comparar estadísticamente ambos grupos (Tabla 9) no hay diferencia significativa. Lo anterior se presenta gráficamente en la Figura 2. En las Tablas 5 y 6 se muestran los valores de TGF- β . No existen diferencias estadísticas entre los grupos. Lo anterior se presenta gráficamente en la Figura 3.

Las Tablas 7 y 8 concentran las características de las embarazadas incluidas en el estudio. La Tabla 7 muestra las características de las embarazadas con crecimiento fetal normal, y la Tabla 8, las de las embarazadas con RCIU. De las variables que se muestran en estas tablas solo la talla mostró diferencia estadística ($p = 0.034$), se controló con análisis de covarianza para determinar su influencia sobre los factores biológicos de crecimiento, que muestra diferencia estadística para IGF ($p = 0.019$), sin aparente influencia sobre los otros dos factores de crecimiento.

TABLA 1 - NIVEL DE IGF-I (ng/ml) POR TRIMESTRE EN MUJERES EMBARAZADAS CON CRECIMIENTO FETAL NORMAL

Caso No.	TRIMESTRE DE EMBARAZO			Peso del producto al nacer (g)
	1°	2°	3°	
1	304.2	394.4	427.6	2.600
2	223.3	497.7	559.2	3.350
3	265.8	551.8	571.9	2.750
4	235.7	348.4	430.0	2.825
5	325.2	403.6	433.7	3.100
6	240.9	283.1	344.2	3.000
7	320.7	334.9	369.5	2.600
8	215.2	374.7	475.2	3.050
9	245.3	470.9	557.9	3.200
M ± DE	264.0 ± 42.2	406.6 ± 85.4	463.2 ± 83.9	2941 ± 263

TABLA 2.- NIVEL DE IGF-I (ng/ml) POR TRIMESTRE DE EMBARAZO EN MUJERES QUE PRESENTARON RETRASO DEL CRECIMIENTO FETAL INTRAUTERINO

Caso No.	TRIMESTRE DE EMBARAZO			Peso del producto al nacer (g)
	1°	2°	3°	
1	151.1	211.8	293.3	2.200
2	145.9	177.1	377.1	2.060
3	101.5	110.2	128.8	2.000
4	141.6	217.0	325.2	2,450
5	191.6	237.4	346.8	2,500
6	116.8	264.9	331.0	2,150
7	149.2	175.7	243.6	2.350
8	141.4	284.9	307.8	2.500
9	191.2	286.9	328.1	2,175
M ± DE	147.8 ± 29.5	218.4 ± 58.0	297.9 ± 73.3	2.258 ± 199

IGF - 1 EN SUERO MATERNO

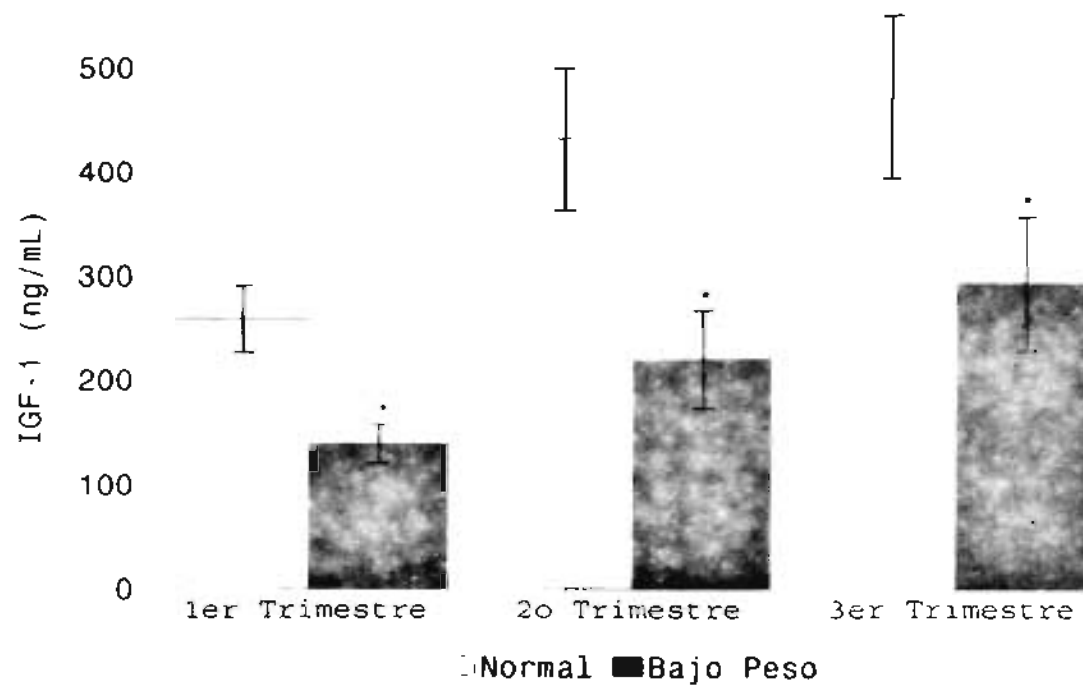


FIGURA 1

TABLA 3.- NIVEL DE EGF (ng/ml) POR TRIMESTRE EN MUJERES EMBARAZADAS CON CRECIMIENTO FETAL NORMAL

Caso No	TRIMESTRE DE EMBARAZO			Peso del producto al nacer (g)
	1°	2°	3°	
1	2.2	2.1	2.1	2.600
2	2.8	2.5	2.0	3.350
3	2.1	1.9	2.1	2.750
4	4.6	2.1	2.6	2.825
5	1.9	2.1	2.0	3.100
6	2.2	3.0	2.3	3.000
7	2.0	2.1	2.3	2.600
8	1.8	2.1	3.6	3.050
9	2.6	2.1	3.0	3.200
M ± DE	2.46 ± 0.86	2.22 ± 0.33	2.44 ± 0.54	2941 ± 263

TABLA 4.- NIVEL DE EGF (ng/ml) POR TRIMESTRE DE EMBARAZO EN MUJERES QUE PRESENTARON RETRASO DEL CRECIMIENTO FETAL INTRAUTERINO

Caso No.	TRIMESTRE DE EMBARAZO			Peso del producto al nacer (g)
	1°	2°	3°	
1	3.7	2.5	1.7	2.200
2	2.8	2.1	3.4	2.000
3	2.4	2.0	1.5	2.000
4	2.0	2.1	2.3	2.450
5	2.5	2.2	2.0	2.500
6	2.9	2.5	1.7	2.150
7	2.5	2.4	2.3	2.350
8	1.8	3.2	2.1	2.500
9	1.6	2.2	2.9	2.175
M ± DE	2.46 ± 0.63	2.35 ± 0.36	2.21 ± 0.61	2.258 ± 199

EGF EN SUERO MATERNO

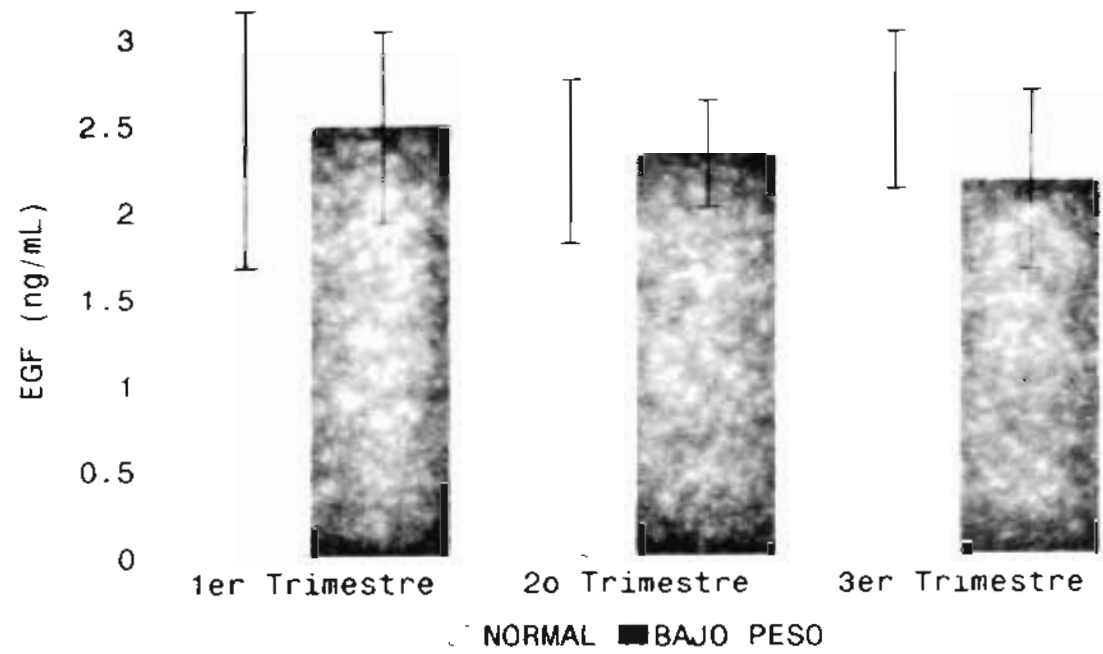


FIGURA 2

TABLA 5.- NIVEL DE TGF- β (pg/ml) POR TRIMESTRE EN MUJERES EMBARAZADAS CON CRECIMIENTO FETAL NORMAL

Caso No.	TRIMESTRE DE EMBARAZO			Peso del producto al nacer (g)
	1°	2°	3°	
1	207.0	265.5	383.1	2,600
2	412.5	824.4	265.5	3,350
3	471.0	177.3	265.5	2,750
4	588.0	206.7	236.1	2,825
5	177.3	691.8	515.4	3,100
6	118.5	147.9	324.3	3,000
7	87.0	324.3	375.0	2,600
8	383.1	1000.8	530.1	3,050
9	88.5	412.5	147.9	3,200
M \pm DE	281.43 \pm 185.53	450.13 \pm 311.86	338.1 \pm 126.98	2941 \pm 263

TABLA 6.- NIVEL DE TGF-b (pg/ml) POR TRIMESTRE DE EMBARAZO EN MUJERES QUE PRESENTARON RETRASO DEL CRECIMIENTO FETAL INTRAUTERINO

Caso No.	TRIMESTRE DE EMBARAZO			Peso del producto al nacer (g)
	1°	2°	3°	
1	706.5	677.1	283.1	2,200
2	236.1	206.7	236.1	2,000
3	534.0	206.7	412.5	2,000
4	30.3	147.0	265.5	2,450
5	383.1	60.0	265.5	2,500
6	853.1	417.0	265.5	2,150
7	530.1	699.0	324.0	2,350
8	472.2	441.9	559.5	2,500
9	118.5	236.1	383.1	2,175
M ± DE	429.4 ± 268.01	343.5 ± 229.3	332.7 ± 103.5	2,258 ± 199

TGF- β EN SUERO MATERNO

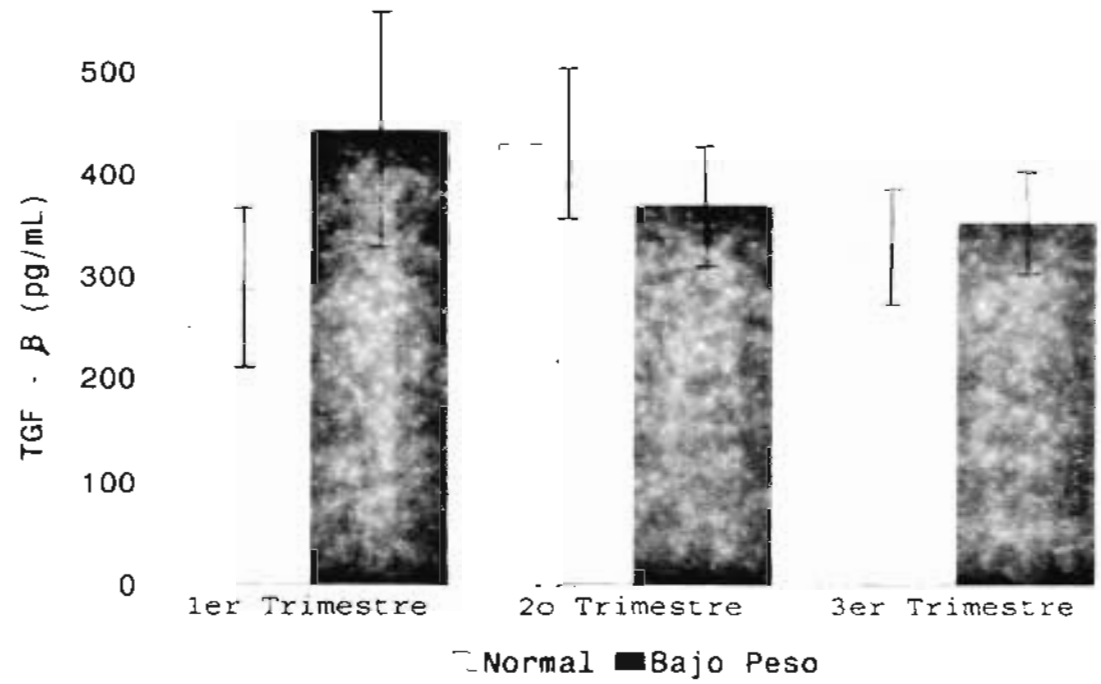


FIGURA 3

TABLA 7. CARACTERISTICAS DE LAS EMBARAZADAS INCLUIDAS EN EL ESTUDIO CON CRECIMIENTO FETAL NORMAL

Caso No.	Edad (años)	Estado civil	Esc.	Nivel S.E	Peso (kg)	Talla (m)	Gesta	Para	Aborto	Cesárea
1	20	casada	11	bajo	61.0	1.51	I	0	0	0
2	33	casada	13	regular	69.5	1.64	II	I	0	0
3	24	casada	13	regular	52.0	1.65	I	0	0	0
4	21	casada	11	regular	70.0	1.63	II	I	0	0
5	29	casada	11	bajo	68.0	1.64	I	0	0	0
6	19	casada	9	regular	64.5	1.62	I	0	0	0
7	33	casada	9	regular	72.0	1.65	III	I	0	I
8	31	casada	9	regular	77.0	1.54	III	II	0	0
9	32	casada	14	regular	75.0	1.68	I	0	0	0
M _± DS	26.4 _± 5.8	100%	11.1 _± 1.9	77.80%	67.6 _± 7.6	1.61 _± 0.05	1.6 _± 0.8	0.55 _± 0.7	0	0.1 _± 0.3

TABLA 8.- CARACTERISTICAS DE LAS EMBARAZADAS INCLUIDAS EN EL ESTUDIO CON RETRASO DEL CRECIMIENTO FETAL INTRAUTERINO

Caso No.	Edad (años)	Estado civil	Esc.	Nivel S E	Peso (kg)	Talla (m)	Gesta	Para	Aborto	Cesárea
1	24	casada	4	regular	60.0	1.62	I	0	0	0
2	22	casada	9	regular	65.0	1.65	III	I	I	0
3	22	casada	12	regular	52.0	1.52	II	I	0	0
4	33	casada	11	regular	55.0	1.53	I	0	0	0
5	28	soltera	6	regular	73.5	1.52	III	0	0	II
6	24	casada	12	regular	49.0	1.50	II	I	0	0
7	29	casada	14	regular	69.0	1.55	III	II	0	0
8	30	casada	9	bajo	58.0	1.57	III	0	II	0
9	23	casada	9	regular	79.0	1.58	I	0	0	0
M ± DS	26.1 ± 3.9	89%	9.5 ± 3.1	89%	62.2 ± 10.1	1.56 ± 0.05	2.1 ± 0.9	0.55 ± 0.7	0.33 ± 0.7	0.22 ± 0.6

TABLA 9.- ANOVA DE UNA VIA ENTRE GRUPOS CON RCIU Y CRECIMIENTO FETAL NORMAL

MEDICION	GRUPOS				ANOVA	
	CRECIMIENTO FETAL NORMAL		RCIU			
	n	27		27		F
	MEDIA	DS	MEDIA	DS		
IGF	377.9	± 110.7	221.4	± 82.8	34.59711	0000*
EGF	2.37	± 0.60	2.34	± 0.54	0.04568	0.8315
TGF	356.5	± 224.9	368.5	± 208.6	0.04118	0.8399

TABLA 10.- ANOVA DE DOS VIAS PARA EVALUAR GRUPOS CONTRA TRIMESTRES

MEDICION	GRUPOS						ANOVA	
	1º TRIMESTRE		2º TRIMESTRE		3º TRIMESTRE		F	p
	CFN	RCIU	CFN	RCIU	CFN	RCIU		
IGF	264.0 ± 42.2	147.8 ± 29.5	406.6 ± 85.4	218.4 ± 58.0	463.2 ± 83.9	297.9 ± 73.3	77.06459*	0.0000*
EGF	2.46 ± 0.86	2.46 ± 0.63	2.22 ± 0.33	2.35 ± 0.36	2.44 ± 0.54	2.21 ± 0.61	0.04377	.83516
TGF	281.4 ± 185.5	429.4 ± 268.0	450.1 ± 311.8	343.5 ± 229.3	338.1 ± 126.9	332.7 ± 103.5	.041108	0.84022

CFN: CROMOGENITOITAL NORMA.

PIES DE FIGURA

Figura 1 - Las concentraciones de IGF-1 son mayores en las embarazadas con crecimiento fetal normal, observando un incremento en ambos grupos, así como en cada trimestre de la gestación ($p < 0.0001$)

Figura 2 - Las concentraciones de IGF-1 son similares en ambos grupos en cada trimestre del embarazo, sin encontrar diferencia estadística

Figura 3 - Las concentraciones de IGF-1 se observan heterogéneas en ambos grupos a través de cada trimestre de embarazo, con incremento en el primer trimestre en los embarazos con bajo peso, pero que estadísticamente no muestra diferencia al igual que en los otros dos trimestres de la gestación.

COMENTARIOS

Los productos de gestantes diabéticas tienen mayor crecimiento debido a la producción endógena de insulina fetal, lo que origina macrosomía por aumento en el peso y el crecimiento del producto. Por otra parte el IGF-I comparte homología estructural con la proinsulina (14). Además, estos factores biológicos de crecimiento son los que median la acción de la insulina, por lo que se puede hacer la suposición de que parte de los cambios en el peso del producto pueden explicarse por las diferentes concentraciones de IGI. El feto humano no es la excepción en el uso de la glucosa como principal sustrato energético no proteínico para mantener el metabolismo basal (2), por lo tanto al disponer de más factor insulinoide se mantiene un mayor metabolismo energético, lo que favorece el uso de glucosa y así el crecimiento fetal. Lo anterior coincide con los resultados obtenidos donde se puede observar que las concentraciones bajas del IGI predominan en las embarazadas que presentaron productos con RCIU y en los cuales el peso se confirmó al nacimiento.

El EGF no mostró cambios significativos a lo largo del embarazo, estos resultados concuerdan con un informe previo (17) donde sólo se analizaron las concentraciones a partir de la 37ª semana de gestación y se observaron diferencias significativas en los embarazos con RCIU asimétrico comparados con los que presentaron crecimiento fetal normal, lo que difiere de nuestro estudio donde se analizaron embarazos con RCIU simétrico, diagnosticados al inicio del embarazo y confirmados al momento del nacimiento. Este resultado se ajusta a la idea que este factor de crecimiento se relaciona con la diferenciación de los tejidos, más que con el crecimiento del producto (16), debido a que los niveles se mantienen constantes durante todo el embarazo, pero no es posible hacer alguna deferencia al respecto ya que en este estudio no se incluyeron productos con malformaciones.

Los resultados del TGF de este trabajo concuerdan con observaciones previas *in vivo* que muestran que este factor tiene un importante efecto inhibitor del crecimiento de muchos tipos celulares y de manera inversa favorece el mantenimiento del embarazo temprano (22), ya que en el primer trimestre se observó que en los productos con RCIU este factor presentó tendencia al aumento en comparación con los productos con crecimiento fetal normal, aunque no se alcanzó diferencia estadística, lo que posiblemente esté

en relación con la conservación de la implantación del embarazo, pero impida el crecimiento fetal normal, ya que en los dos trimestres restantes este factor mostró tendencia a disminuir en relación con el primer trimestre. Además, es necesario hacer la consideración de que en este estudio no se presentaron amenazas de parto pretermo o partos prematuros.

Hay consenso general de que los factores maternos, también conocidos como extrínsecos, son la causa de la mitad de los casos de RCIU. Como ya está descrito, la talla materna baja es un factor de riesgo para la presencia de RCIU. Por otra parte, queda por analizar la posibilidad de utilizar terapia de sustitución con estos factores biológicos de crecimiento y evaluar si en estos fetos es reversible el RCIU.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA.

REFERENCIAS

- 1 - Gruenwald P. Growth of the human fetus - normal growth and its variations. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:1112-1119
- 2 - Senteiro J. Resumen del 18o Seminario de nutrición: Retraso del Crecimiento intrauterino. Rio de Janeiro, Brasil: 1987;18:16-25
- 3 - Estadísticas vitales 1990. Secretaría de salud. Dirección nacional de información y estadística.
- 4 - Cheek DB, Graystone JG, Niall M. Factors controlling fetal growth. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Harper and Row 1977;20:925-942
- 5.- Kamer Y, Tsutsumi O, Kuwabara Y, et al. Intrauterine growth retardation and fetal losses are caused by epidermal growth factor deficiency in mice. *Am J Physiol* 1993;264:597-600
- 6.- Wang X, Zuckerman B, Coffman GA, et al. Familial aggregation of low birth weight among whites and blacks in the United States. *N Engl J Med* 1995;333:1744-1749
- 7.- Danforth Tratado de Ginecología y Obstetricia. Interamericana 1987;4o.ed.664-676
- 8.- Postel vinay MC, Saab C, Gourmelen M. Nutritional status and growth hormone-binding protein. *Horm Res* 1995;44:177-181
- 9 - Fisher DA, Lakshmanan J. Metabolism and effects of epidermal growth factor and related growth factor in mammals. *Endocrinology* 1990;11:418-438
- 10.- Tale JD. The diagnostic application of serum growth hormone, insulin like growth factor (IGF), and IGF binding protein measurements. *JIFCC* 1995;6:164-168

11. Blundell EL, Bedarkar S, Humbel RL. Tertiary structures, receptor binding and antigenicity of insulin like growth factors. *Federation Proc* 1983;12:2592-2597
12. Heffner LJ, Bromley BS, Copeland KC. Secretion of prolactin and insulin growth factor I by decidual explant cultures from pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1431-1436
13. LeRoith D, Sampson PC, Roberts CT. How does the mitogenic insulin-like growth factor I receptor differ from the metabolic insulin receptor?. *Horm Res* 1994;4:74-79
14. Blundell EL, Bedarkar S, Rinderknecht E, et al. Insulin-like growth factor: A model for tertiary structure accounting for immunoreactivity and receptor binding. *Biochemistry* 1978;75:180-184
15. Nonoshita LD, Whaten NC, Dsupin BA, et al. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and proteolyzed IGFBP-3 in embryonic cavities in early human pregnancy: their potential relevance to maternal-embryonic and fetal interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1249-1255
16. Hollenberg MD. Epidermal growth factor-urogastrone, a polypeptide acquiring hormonal status. *Vitam Horm* 1979;37:69-110
17. Shigeta K, Hiramatsu Y, Eguchi K, et al. Urinary and plasma epidermal growth factor levels are decreased in neonates with intrauterine growth retardation and in their mothers. *Biol Neonate* 1992;62:76-82
18. Miettinen PI. Transforming growth factor- α and epidermal growth factor expression in human fetal gastrointestinal tract. *Pediatr Res* 1993;33:481-486

19. Sporn MB, Roberts BA, Wakefield ML, et al. Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor β . *J Cell Biol* 1987;105:1039-1045
20. Bry K, Hallman M. Transforming growth factor β opposes the stimulatory effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor on amnion cell prostaglandin E_2 production. Implication for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:222-226
21. Selick CI, Horowitz GM, Gratch M, et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor β in human implantation sites. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:592-596
22. Shull MM, Doetschman T. Transforming growth factor- β 1 in reproduction and development. *Mol Reprod Devel* 1994;39:239-246
23. Giudice LC. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril* 1994;61:1-17
24. Weaver LT, Giomella PA, Israel EJ, et al. Uptake and transport of epidermal growth factor by the small intestinal epithelium of the fetal rat. *Gastroenterology* 1990;98:828-837
25. Kurachi H, Oka T. Changes in epidermal growth factor concentrations of submandibular gland, plasma and urine of normal and xialoadenectomized female mice during various reproductive stages. *J Endocr* 1985;106:197-202
26. Hallman M, Bry K. Transforming growth factor β opposes the stimulatory effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor on amnion cell prostaglandin E_2 production: implication for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:222-226

27. Han VKM, D'Preole AJ, Furlan PK. Cellular localization of somatomedin (Insulin like growth factor) messenger RNA in the human fetus. *Science* 1987;236:195-197
28. Price WA, Stiles AD, Moats-stanis BM, et al. Gene expression of insulin like growth factors (IGFs), the type I IGF receptor, and IGF-binding proteins in dexamethasone induced fetal growth retardation. *Endocrinology* 1992;130:1424-1432
29. Draughtsme RP, Petrusz P, Bell GI, et al. Influence of estrogens on mouse uterine epidermal growth factor precursor protein and messenger ribonucleic acid. *Endocrinology* 1988;122:2355-2363
30. Adamson LD, Deller MJ, Warshaw JB. Functional I:GF receptors are present on mouse embryo tissues. *Nature* 1981;291:656-659
31. Hall K, Hansson U, Lundin G, et al. Serum levels of somatomedins and somatomedin-binding protein in pregnant women with type I or gestational diabetes and their infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1300-1306
32. Ances IG. Serum concentrations of epidermal growth factor in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:357-362
33. Bronfman M, Guisafre H, Castro V, y col. La medición de la desigualdad: una estrategia metodológica. análisis de las características socioeconómicas de la muestra. *Arch Invest Med* 1988;19:351-360
34. Kirkwood BR. *Essentials of medical statistics*. Oxford:Blackwell scientific publications. 1988. 27-105

RESUMEN

Asociación de la concentración de factores de crecimiento IGF-1, EGF y TGF- β , con el retraso del crecimiento fetal intrauterino y sus modificaciones durante la gestación. Dr. Marcelino Hernández-Valencia, Dr. Arturo Zárate Treviño, Biol. Raquel Ochoa Resendiz, QFB Ma. Eugenia Fonseca Verena. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, CMN-SXXI, IMSS.

Introducción. El retraso del crecimiento fetal intrauterino (RCIU) es uno de los principales problemas obstétricos, con una frecuencia de 12% en nuestro país. Se han estudiado múltiples causas extrínsecas de RCIU, pero ha tomado actual interés el estudio de los factores biológicos intrínsecos de crecimiento, de los cuales destacan el factor de crecimiento insulinoide (IGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento transformante (TGF). Por lo que es nuestro propósito determinar cuáles son los niveles de estos factores de crecimiento y si las concentraciones bajas se asocian con RCIU.

Material y métodos. Se estudió un grupo de 9 embarazos complicados con RCIU y otro grupo de 9 embarazos con crecimiento fetal normal. Se hizo el diagnóstico por ultrasonografía, confirmandose al momento del nacimiento. Se obtuvieron muestras de sangre venosa de ambos grupos, en cada trimestre de embarazo. Las muestras se procesaron por ELISA, IRMA y RIA. Los resultados fueron analizados con ANOVA.

Resultados. El IGF-1 mostró incremento en ambos grupos, en relación a la evolución por trimestre del embarazo, observando diferencia significativa ($p < 0.000$) aunque en el RCIU los niveles fueron inferiores. El EGF no muestra cambios significativos a lo largo del embarazo. El TGF muestra diferencia en el primer trimestre de embarazo pero que estadísticamente no es significativa, con mayores concentraciones en los embarazos con productos de bajo peso. La talla mostró diferencia entre ambos grupos ($p = 0.034$), así como interacción sobre el IGF controlado con covarianza ($p = 0.019$), no así para los otros dos factores de crecimiento.

Comentarios. Los cambios en el peso del producto se podrían explicar por las diferentes concentraciones de IGF, ya que por la homología estructural entre el IGF-1 y la insulina, al disponer de mayor factor insulinoide se mantiene un metabolismo energético aumentado y así el crecimiento fetal. El EGF no se relaciona con el RCIU y el TGF solo se incrementa durante el primer trimestre en el RCIU aunque no significativamente, que concuerda con la observación *in vitro* como un factor negativo del crecimiento y de forma inversa manteniendo el embarazo temprano. En relación a los factores extrínsecos, se encontró con lo ya establecido que la talla baja representa un factor de riesgo para el RCIU.

SUMMARY

Association of the growth factors levels IGF-1, IGF and TGF- β , with intrauterine fetal growth retardation and behavior of the levels during the pregnancy. Marcelino Hernandez Valencela, Arturo Zúñiga Treviño, Raquel Ochoa Resendiz, Ma. Eugenia Fonseca Yereña. Endocrine Research Unit, CMN-SXXI, IMSS.

Introduction. Intrauterine fetal growth retardation (IFGR) is one of the main obstetrical problems, in a frequency of 12% in our country. Many extrinsic causes have been studied of the IFGR, being now interested in the study of biological intrinsic growth factors, insulin-like growth factor (IGF), epidermal growth factor (EGF) and transforming growth factor (TGF). That is why our purpose to determine which are the levels of these growth factor and if the low concentrations are associated with the IFGR.

Materials and methods. A group of 9 complicated pregnancies with IFGR and other group of 9 pregnancies with normal fetal growth were studied. The diagnostic was made by ultrasonography confirming it at birth. Samples of venal blood were taken from both groups of pregnancies every three months. The samples were processed by ELISA, IRMA and RIA. The result were analyzed with ANOVA.

Results. The IGF-1 showed an increased in both groups, in relation to evolution of every three months of the pregnancy, showing a significant difference ($p < 0.000$) even though in the IFGR the levels were lower. The IGF does not show any significant changes through the pregnancy. The TGF shows difference just during the first three months of pregnancy by not significant, with larger concentrations in the pregnancies with IFGR. The height showing different in both groups ($p = 0.034$) as so interaction on IGF with test covariance ($p = 0.019$) even not other two factors.

Comments. The changes in weight of the fetus would be able to be explained by the different concentrations of IGF as the structural homology between the IGF-1 and the insulin. On desposing of a larger insulin-like factor it keeps an increased energetic metabolism as well the fetal growth. The EGF is not related with the IFGR and the TGF just increases during the first three months in the IFGR, that makes agree with the observation *in vitro* as a negative factor of the growth and inverse way keeping early pregnancy. In relation to the extrinsic factors, it was found out what it is known, that the low height represent a factor of risk for the IFGR.



FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISION DE ESTUDIOS DE
 POSGRADO E INVESTIGACION
 Subdivisión de Maestrías y Doctorados

Of. No. 077/EJG/MENK/XI/96.

DR. MAURICIO FORTES BESPROSVANI
 Coordinador General de Estudios
 de Posgrado, U N A M
 Presente

At n° Unidad de Registro e Información

Informo a usted que el (ta) C. MARCELINO HERNANDEZ VALENCIA
 aspirante al grado de MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS
 con la tesis titulada "ASOCIACION DE LOS NIVELES DE FACTORES DE CRECIMIENTO
 IGF-I, EGF Y TGF-BETA, CON EL RETRASO DEL CRECIMIENTO FETAL INTRAUTERINO
 Y EL COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES DURANTE LA GESTACION".

será examinado (a) en el aula de exámenes de grado "Dr. Luis Castelazo Ayala" (Edificio de la Unidad de Posgrado, primer piso, costado sur de la Torre II de Humanidades) por el jurado constituido por los siguientes sinodales

PRESIDENTE	DR. NIFES H. WACHER RODARTE
SECRETARIO	DR. ARMANDO ISIBASI ARAUJO
PRIMER VOCAL	DR. ARTURO ZARATE TREVIÑO (EJIOR)
SEGUNDO VOCAL	DR. JOSE DANTE AMATO MARTINEZ
TERCER VOCAL	DR. JUAN GARDUÑO ESPINOSA
SUPLENTE	DR. SALVADOR VILLALPANDO HERRANDEZ
SUPLENTE	DR. CARLOS F. MORA VILLOTA

En cumplimiento con los Artículos 18 y 19 del Capítulo I, Título II, del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la U N A M

At e n t a m e n t e

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cd Universitaria, D F a 6 de noviembre de 1996

Vo Bo

DR. HUGO ARECHIGA U.
 Jefe de la División de Estudios
 de Posgrado e Investigación

Vo Bo

DR. ALEJANDRO CRAVIOTO QUINTANA
 Director de la Facultad
 de Medicina