

11237
2ej
147



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

"NIVELES DE 17 HIDROXIPROGESTERONA EN
RECIENTOS NACIDOS DE TERMINO Y
PRETERMINO SANOS"

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE: PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A
DRA. GUADALUPE MARQUEZ AVILA

ASESOR DE TESIS: DR. HECTOR MANUEL CARDENAS TIRADO



TESIS **IMSS**
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

268662

FEBRERO 1998



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.



[Handwritten signature]

DR. ENRIQUE ESPINOZA HUERTA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL
LA RAZA

[Handwritten signature]

DR. REMIGIO VELIZ PINTOS
JEFE DE LA DIVISION DE PEDIATRIA MEDICA
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL
LA RAZA

DR. HECTOR MANUEL CARDENAS TIRADO
ENDOCRINOLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO
DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

[Handwritten signature]

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DRA. LUISA SANCHEZ GARCIA

JEFE DEL SERVICIO DE NEONATOLOGIA
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No 3,
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

QBP. IMELDA CARDENAS CORNEJO

QUIMICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

A MIS PADRES
POR SU APOYO
Y ESTAR SIEMPRE A MI LADO

A JORGE
POR LA VIDA QUE NOS ESPERA JUNTOS
CON AMOR Y CONFIANZA

AL DR. CARDENAS
POR SU DISPOSICION A LA ENSEÑANZA
A LA INVESTIGACION, TRANSMISOR DE EXPERIENCIAS
Y EJEMPLO DE SUPERACION CONSTANTE

INDICE

Titulo	1
Introducción	2
Planteamiento del problema	5
Hipótesis	6
Objetivo.....	7
Variables	8
Metodología	9
Programa de trabajo	10
Criterios.....	10
Diseño	12
Método estadístico.....	13
Consideraciones éticas	14
Resultados	15
Análisis.....	17
Conclusiones.....	19
Tablas y gráficos	20
Bibliografía	31
Anexos	33

" NIVELES DE 17 HIDROXIPROGESTERONA EN RECIEN

NACIDOS DE TERMINO Y PRETERMINO SANOS "

INTRODUCCION

La hiperplasia suprarrenal congénita es un grupo de alteraciones recesivas que resultan de la acción deficiente de cualquiera de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol. Como respuesta al déficit en la síntesis de cortisol se estimula la secreción hipofisiaria de ACTH lo que resulta a su vez en la sobreproducción de esteroides adrenales previos a la enzima deficiente y que ocasiona cambios anatómicos hiperplásicos en la glándula adrenal. Las enzimas cuya acción deficiente resulta en la poca o nula síntesis de cortisol son las siguientes: P 450 scc (Colesterol Desmolasa), 3-B hidroxisteroide deshidrogenasa (3-B HSD), 17 hidroxilasa (17-OH), 21 hidroxilasa (21-OH) u 11-B hidroxilasa (11-B OH)(1).

De las anormalidades enzimáticas que participan en la biosíntesis de esteroides, la deficiencia de 21 hidroxilasa ocurre en más del 90% de los casos y aunque no se tienen registros de su incidencia en nuestro medio se tienen reportes de incidencia mundial de 1 en 1200 nacidos vivos (2,3).

La deficiencia de 21 hidroxilasa es hasta el momento la más estudiada y la mejor entendida, de tal forma que recientes investigaciones moleculares y genéticas empiezan a descifrar los mecanismos responsables para la variada expresión fenotípica de esta alteración (4). Tres son las variantes fenotípicas, la forma clásica que incluye las variedades perdedoras de sal y virilizante simple y que se manifiesta desde el nacimiento; la forma tardía o no clásica y que se manifiesta desde la etapa escolar e incluso hasta más tarde en la vida adulta y la forma críptica identificada solo mediante estudios bioquímicos o genéticos como parte de investigaciones familiares (5).

En la forma clásica la deficiente 21 hidroxilación del esteroide 17 hidroxiprogesterona para formar 11 desoxicortisol (compuesto S) resulta en la producción deficiente de cortisol, incremento en la secreción de ACTH e incremento en la producción de andrógenos adrenales. El incremento en la producción androgénica adrenal produce virilización de los genitales externos de tal forma que en caso de feto femenino causa ambigüedad de genitales caracterizada por clitoromegalia, fusión labial completa o incompleta y escrotalización de labios mayores y en el feto masculino puede ser causa de macrogenitosomía (6).

La sospecha de la deficiencia de 21 hidroxilasa en el periodo del recién nacido se basa en los signos clínicos de virilización o pérdida de sal y el diagnóstico generalmente se confirma mediante la comprobación de niveles séricos elevados de 17 hidroxiprogesterona; sin embargo se tiene documentado que los niveles de este esteroide varían notablemente por influencia de factores como la contribución placentaria que se elimina durante las primeras 48 hrs de vida extrauterina, la edad gestacional, el peso al nacimiento y el estrés neonatal ocasionado por septicemia, membrana hialina, hemorragia intraventricular, etc, (7-10) lo que hace necesario investigar y establecer rangos de normalidad en el periodo del recién nacido para comprobar o descartar la posibilidad diagnóstica de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita se confirma mediante la comprobación de niveles séricos elevados de 17 hidroxiprogesterona en el periodo del recién nacido, sin embargo, no existen hasta el momento estudios que sirvan de referencia para rangos de normalidad de este esteroide en población mexicana.

Dado lo anterior surgieron los siguientes cuestionamientos:

¿ Cuales son los rangos de normalidad de los niveles séricos de 17 hidroxiprogesterona en recién nacidos de término y pretérmino sanos ?

¿ Los niveles séricos de 17 hidroxiprogesterona presentan relación con el peso y la edad gestacional en recién nacidos sanos?

HIPOTESIS GENERAL

Los niveles séricos de 17 hidroxiprogesterona de pacientes recién nacidos de término y pretérmino sanos presentan variaciones que tienen relación con el peso y la edad gestacional.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer los niveles séricos de 17 hidroxiprogesterona en pacientes recién nacidos de término y pretérmino sanos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Verificar si existe relación entre los niveles séricos de 17 hidroxiprogesterona y el peso al nacimiento.

Verificar si existe relación entre los niveles séricos de 17 hidroxiprogesterona y la edad gestacional.

IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Edad gestacional:

Definición operacional: Se define como edad gestacional al tiempo que requiere un embarazo humano que dura 280 días o 40 semanas, se mide en semanas para denotar la etapa de desarrollo del embrión. Se expresa mediante la exploración del recién nacido después del nacimiento en base a características físicas del embrión mediante la valoración de Capurro (11).

Peso al nacimiento:

Definición operacional: Peso al nacer expresado en gramos

VARIABLE DEPENDIENTE

Niveles séricos de 17 hidroxiprogesterona

Definición operacional: La 17 hidroxiprogesterona es el esteroide que se somete a 21 hidroxilación para formar desoxicortisol y consecuentemente cortisol. Su acumulación o elevación es traducción de acción deficiente de 21 hidroxilasa. Se mide en ng/ml mediante el método de Radioinmunoanálisis.

METODOLOGIA

Al paciente recién nacido de término y pretermino que cumplió con los criterios de inclusión y previa autorización por escrito por parte de los padres se procedió a:

- a) Toma de muestra sanguínea por punción de la vena del arco dorsal de mano o pié en cantidad de 2 ml con aguja número 20 sin aplicación de torniquete.
- b) Una vez tomada la muestra se depositó en tubo seco, esperandose 10 minutos hasta que se retraiga el coagulo para posteriormente centrifugar la muestra a 2000 RPM durante 10 minutos.
- c) Una vez centrifugada la muestra, con la pipeta Ependor se separó el suero y se distribuyó en alicutas que se congelaron a - 20 grados centrigados, realizandose posteriormente el radioinmunoanálisis por el método de D. S. L,

PROGRAMA DE TRABAJO

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes pediátricos recién nacidos sanos, de término y pretérmino más de 48 días de vida extrauterina, nacido en el Hospital de Ginecoobstetricia No 3 del Centro Médico la Raza, en el periodo comprendido entre el 15 de Julio y el 15 de octubre de 1998.

CRITERIOS DE INCLUSION

Recién nacidos de término y pretérmino:

De más de 48 días de vida extrauterina

De menos de 15 días de vida extrauterina

Sanos

Con registro adecuado de peso al nacimiento

Con registro y documento adecuado de la edad gestacional

Con genitales bien definidos

Sin antecedentes familiares de hiperplasia suprarrenal

Sin antecedentes de la madre de ingesta de glucocorticoides durante el embarazo

Nacidos en el Hospital de Ginecoobstetricia No 3 del Centro Médico la Raza

PROGRAMA DE TRABAJO

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes pediátricos recién nacidos sanos, de término y pretérmino más de 48 días de vida extrauterina, nacido en el Hospital de Ginecoobstetricia No 3 del Centro Médico la Raza, en el periodo comprendido entre el 15 de Julio y el 15 de octubre de 1998.

CRITERIOS DE INCLUSION

Recién nacidos de término y pretérmino:

De más de 48 días de vida extrauterina

De menos de 15 días de vida extrauterina

Sanos

Con registro adecuado de peso al nacimiento

Con registro y documento adecuado de la edad gestacional

Con genitales bien definidos

Sin antecedentes familiares de hiperplasia suprarrenal

Sin antecedentes de la madre de ingesta de glucocorticoides durante el embarazo

Nacidos en el Hospital de Ginecoobstetricia No 3 del Centro Médico la Raza

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Recién nacidos de término y pretérmino:

De menos de 48 horas de vida extrauterina

De más de 15 días de vida

Con patología a su nacimiento

Sin registro adecuada de edad gestacional

Con genitales ambiguos

Con antecedentes familiares de hiperplasia suprarrenal congénita

Con antecedentes de madre con ingesta de glucocorticoides durante el embarazo

No nacidos en el Hospital de Ginecoobstetricia No 3

CRITERIOS DE EXCLUSION

Paciente recién nacido de término o pretérmino con criterios de inclusión

pero:

Con muestra sanguínea extraviada

Con muestra sanguínea mal procesada

DISEÑO EXPERIMENTAL

- **Prospectivo:** en base al periodo en que se captó la información
- **Transversal:** en base a que la medición fué en una sola ocasión.
- **Descriptivo:** una sola población estudiada.
- **Observacional:** no se modificó el evento estudiado
- **Epidemiológico:** área de donde se obtuvo el conocimiento.

TIPO DE ESTUDIO

Encuesta descriptiva

METODO ESTADISTICO

Para el análisis de los niveles de 17 hidroxiprogesterona se utilizaron medidas paramétricas de tendencia central, media aritmética y desviación estandar

Para establecer la correlación entre los niveles de 17 hidroxiprogesterona y peso al nacimiento se utilizó la "r" de Pearson

Para establecer la correlación entre los niveles de 17 hidroxiprogesterona y la edad gestacional se utilizó la "r" de Pearson.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este proyecto se apegó a la ley general de salud de la República Mexicana, los beneficios que se obtengan de este proyecto será el incrementar los conocimientos para el beneficio de los pacientes incluidos en este estudio, los cuales no fueron sometidos a riesgos extras, informandoseles a los familiares sobre el proyecto y requiriéndose su autorización por escrito. Se respetó la voluntad de los padres que no desearon que sus hijos ingresaran al proyecto sin que esta negación influyera en la atención medica de su paciente.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron un total de 80 pacientes, de los cuales 53 (66.25%) correspondieron al sexo femenino en tanto que 27 (33.75%) fueron del sexo masculino.

La edad gestacional media fue de 36.79 +/- 2.72 semanas, con una media de peso de 2,606 gr +/- 0.74 y una edad en horas a la toma de la muestra con una media de 117.23 +/- 103.78. La media para los niveles de 17 hidroxiprogesterona fue de 17.40 ng/ml.

Un total de 55 pacientes (68.75%) fueron considerados de término, en este grupo la media de edad gestacional fue de 38.35 +/- 1.15, con media de peso de 2.98 +/- 0.45 gramos y media de edad en horas a la toma de muestra de 71.58 +/- 41.19. La media de 17 hidroxiprogesterona fue de 17.67 +/- 10.07.

El grupo de pacientes de pretérmino incluyó a 25 pacientes (31.25 %), con edad gestacional media de 33.38 +/- 2.10, media de peso de 1,765 +/- 0.54 gramos y edad en horas a la toma de la muestra de 213.84 +/- 130.60. La media de 17 hidroxiprogesterona fue de 16.84 +/- 11.75.

Los reportes de relación lineal nos muestran:

$r = 0.0589$	peso y niveles de 17 hidroxiprogesterona
$r = - 0.0590$	edad gestacional y niveles de 17 hidroxiprogesterona
$r = 0.1329$	edad en horas a la toma y niveles de 17 hidroxiprogesterona

ANALISIS DE RESULTADOS

El estudio muestra predominio de pacientes del sexo femenino así como de término, sin que esto repercuta en el reporte final.

Si bien la bibliografía revisada refiere que los niveles de 17 hidroxiprogesterona se encuentran significativamente incrementados en pacientes pretérmino, el análisis estadístico de nuestra serie no lo confirma, ya que no se encontró una relación lineal significativa con edad gestacional ni con el peso al nacimiento.

Curiosamente este mismo análisis sugiere una relación debilmente positiva entre los niveles de 17 hidroxiprogesterona y la edad en horas a la toma de la muestra.

Entre las causas de estas variaciones probablemente se encuentren las diferencias en tiempo al momento de la toma de muestra, ya que en algunas series esta se realiza en las primeras horas de nacidos, lo cual se ha relacionado con cierta influencia de hormona materna en el producto.

Otro aspecto a considerar sería el peso del paciente al momento de la toma de la muestra, el cual debe ser diferente que el registrado al nacimiento, e influir con los niveles hormonales.

Quizás debería hacerse una determinación más precisa de los rangos de 17 hidroxiprogesterona tomados en nuestra serie para poder lograr una mejor correlación con los reportes existentes.

CONCLUSIONES

- 1) Los reportes de los niveles de 17 hidroxiprogesterona no mostraron relación con la edad gestacional ni con el peso al nacimiento.
- 2) Nuestro estudio sugiere una débil relación entre los niveles de 17 hidroxiprogesterona y la edad en horas a la toma de la muestra.
- 3) Si bien la literatura refiere niveles elevados de 17 hidroxiprogesterona en pacientes pretérmino sanos, e incluso algunas los sugieren como de rutina para la valoración de pacientes neonatos, es necesario establecer puntos de cohorte de normalidad.
- 4) Un valor de 17 hidroxiprogesterona elevado requiere una revaloración a edad posterior, especialmente en pacientes sin virilización significativa; esto antes de establecer el tratamiento específico.
- 5) Es necesario determinar el nivel de 17 hidroxiprogesterona en prematuros y en recién nacidos de término con patología como estrés, sepsis o hiperplasia suprarrenal congénita para establecer puntos de diferenciación que sirvan de utilidad en el diagnóstico.

CUADRO 1

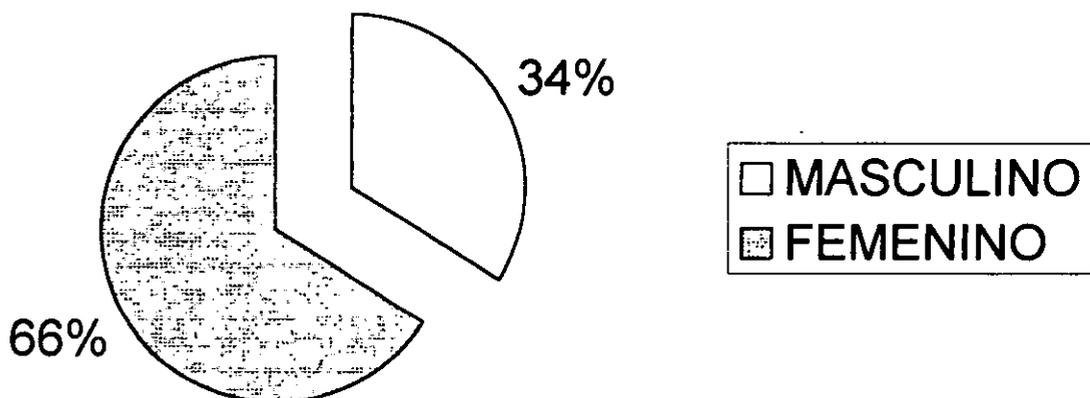
	No	MEDIA DE EDAD (SEMANAS)	MEDIA DE PESO (GRAMOS)	MEDIA DE NIVEL (ng/ml)
PRETERMINO	25	33.38	1765	16.84
TERMINO	55	38.35	2980	17.67
GENERAL	80	36.79	2606	17.40

CUADRO 2 RELACION LINEAL (" r " DE Pearson)

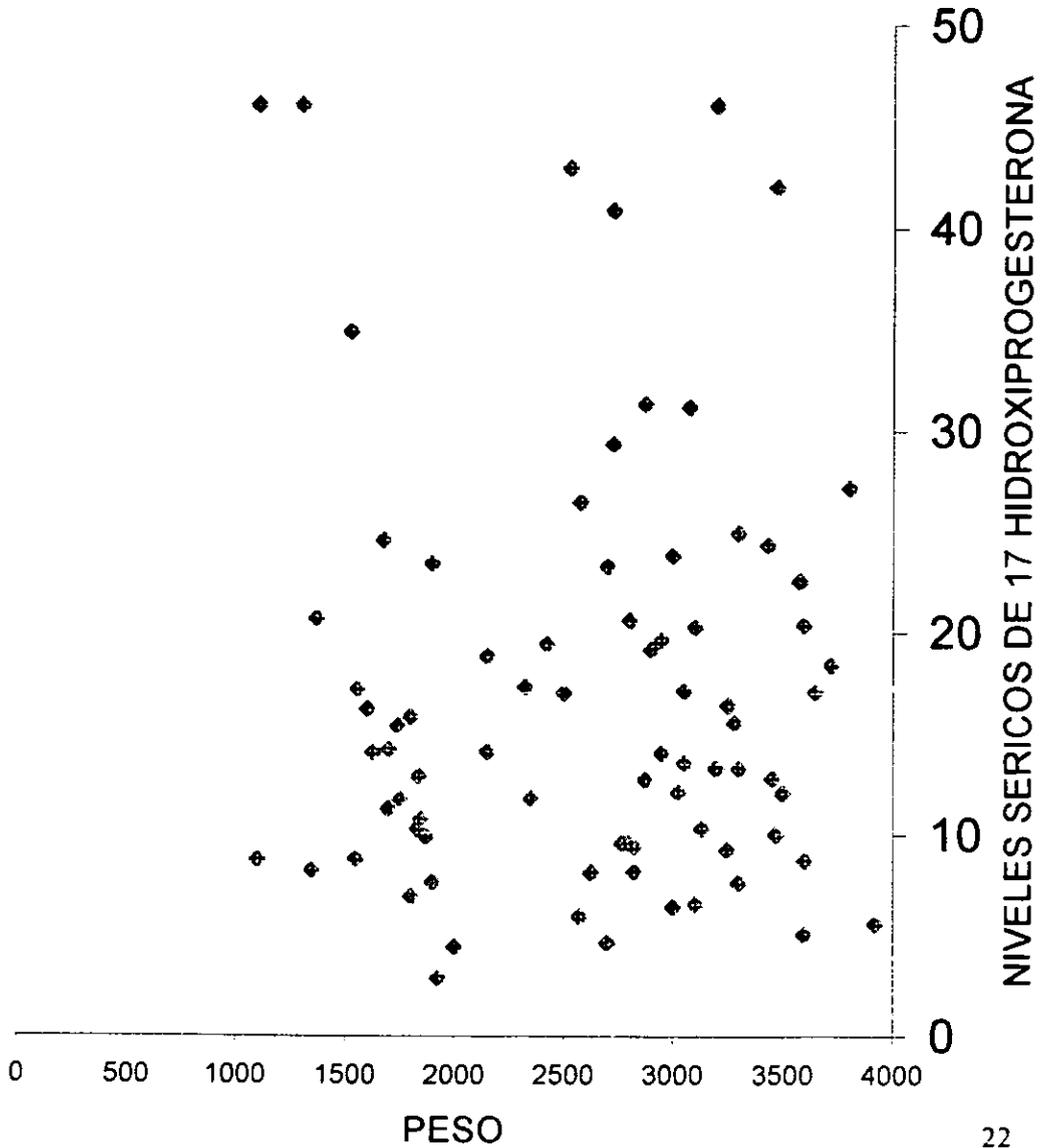
	PESO	EDAD GESTACIONAL	EDAD EN HORAS A LA TOMA DE LA MUESTRA
NIVELES 17 HIDROXI- PROGESTERONA	0.0589	- 0.0590	0.1329

GRAFICA 1

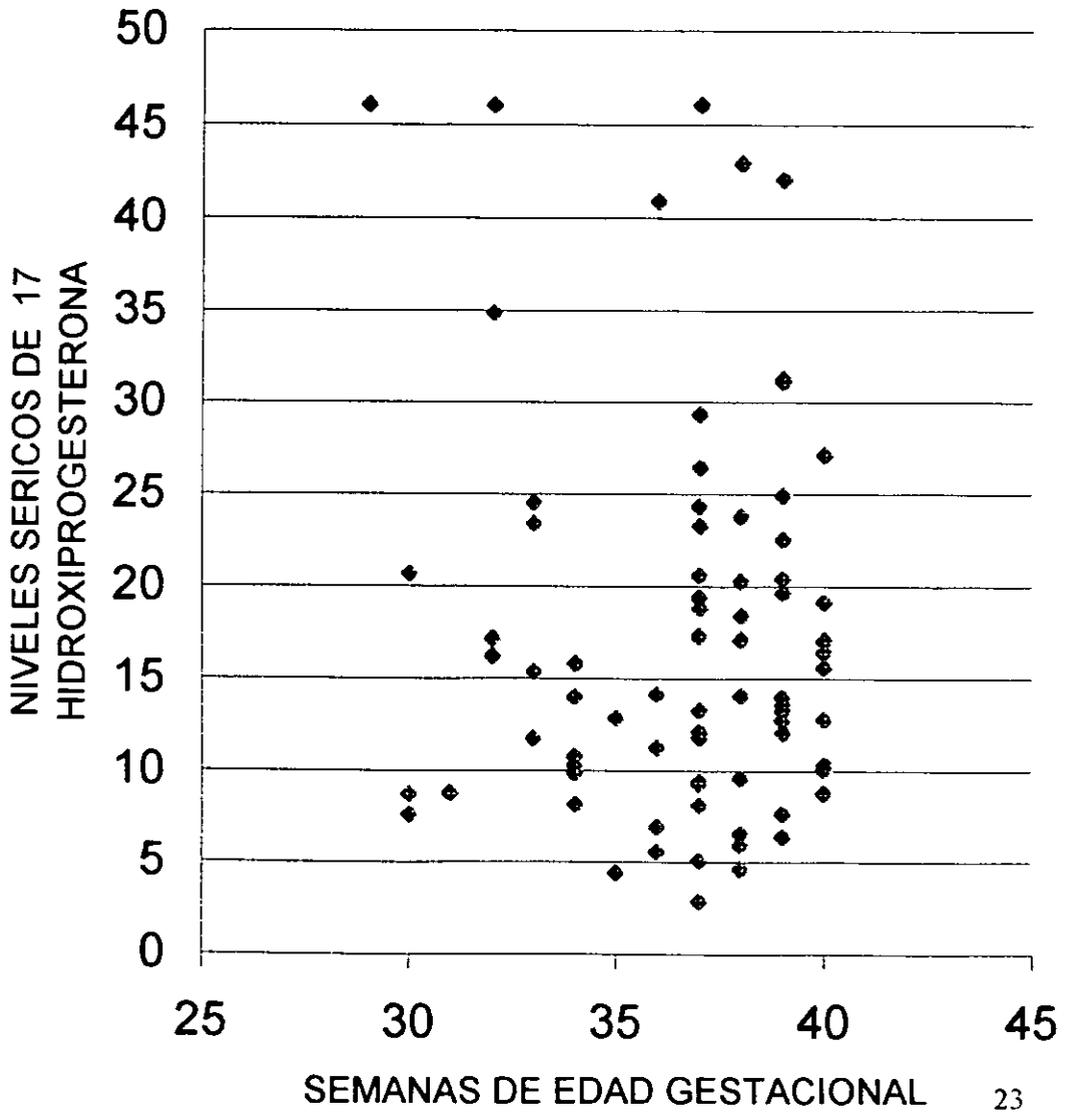
PACIENTES ESTUDIADOS, POR SEXO



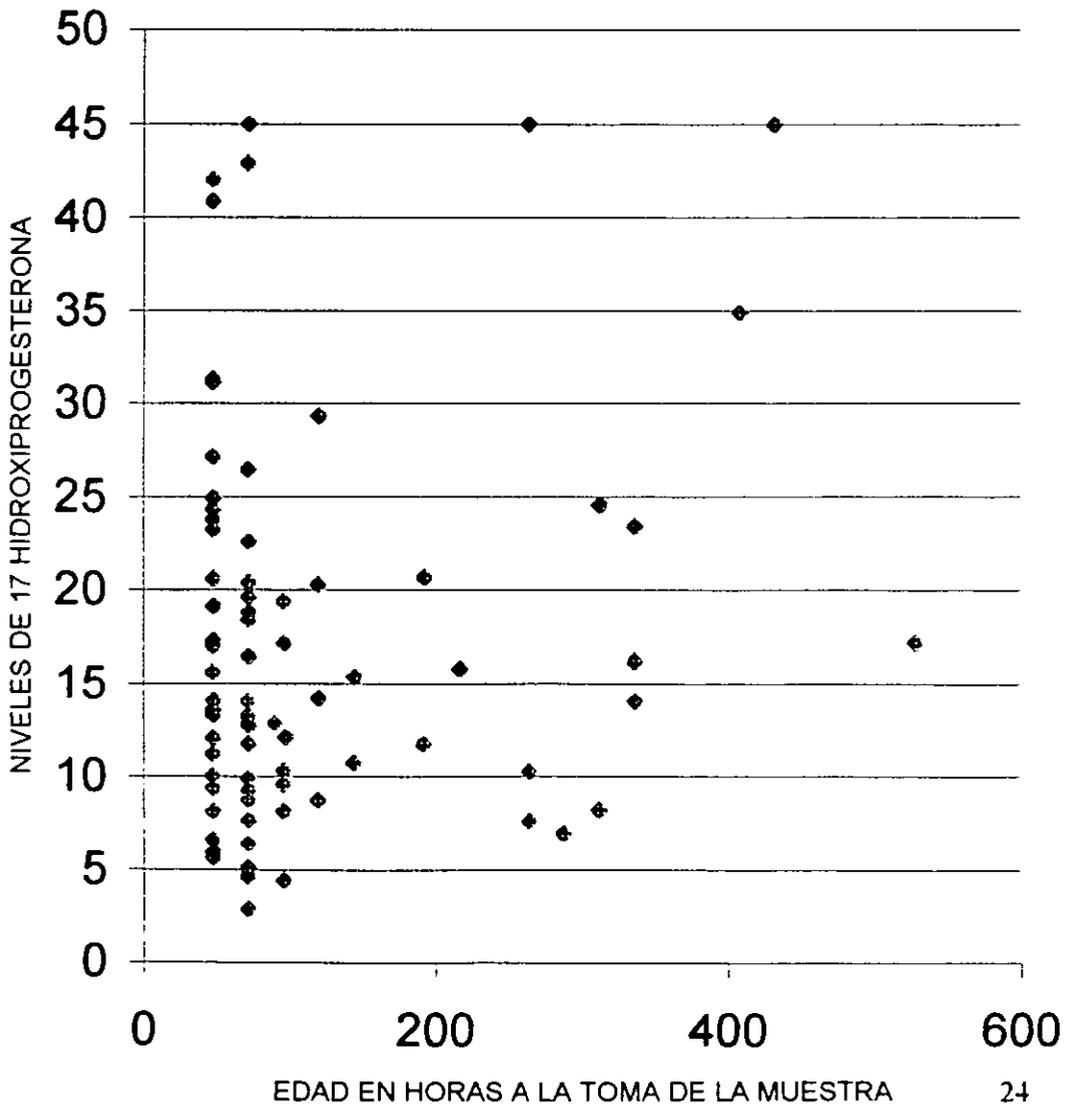
GRAFICA 2
CORRELACION DE NIVELES SERICOS DE 17
HIDROXIPROGESTERONA CON PESO



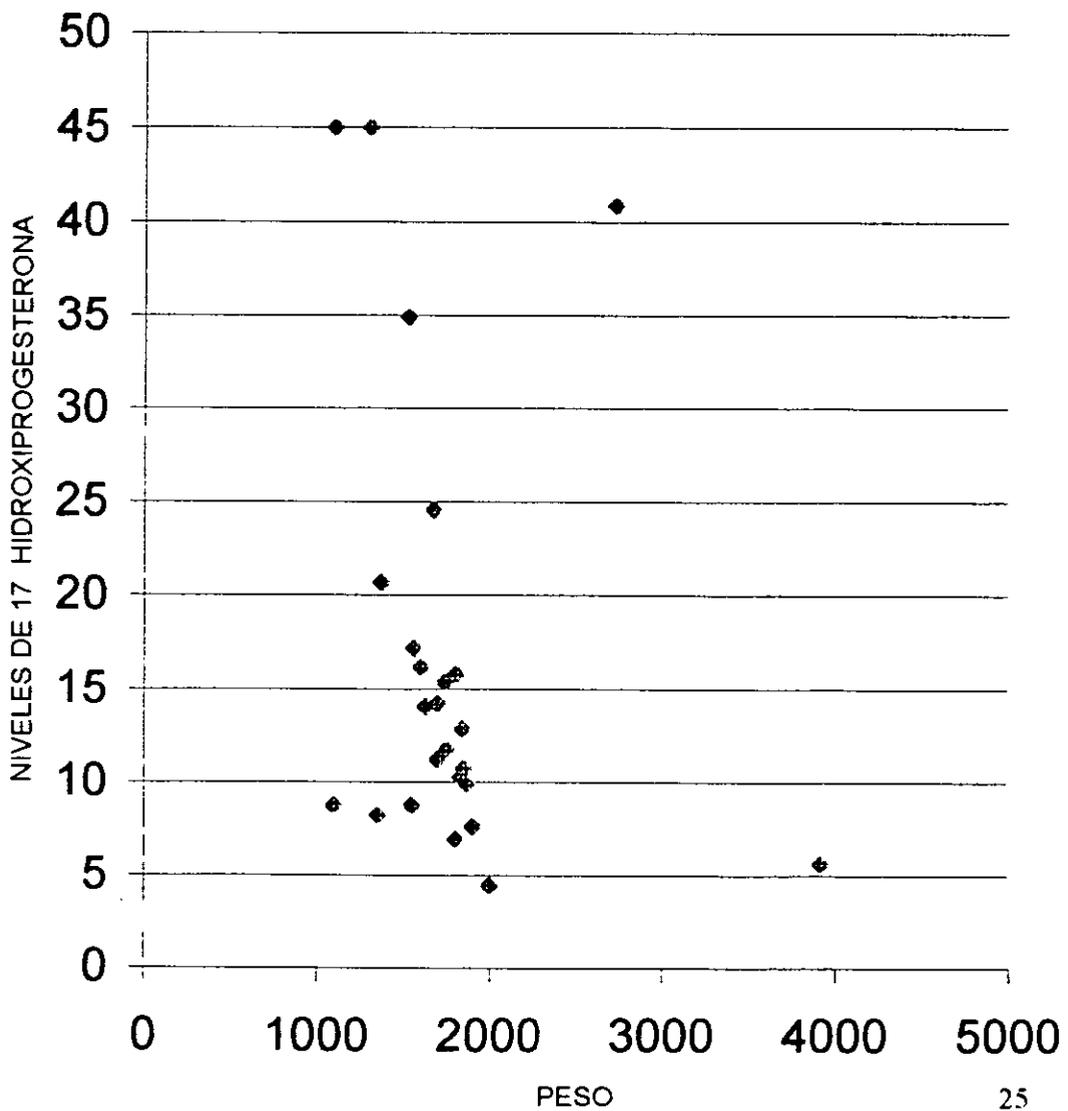
**GRAFICA 3:
CORRELACION DE NIVELES SERICOS DE 17
HIDROXIPROGESTERONA CON SEMANAS DE
EDAD GESTACIONAL**



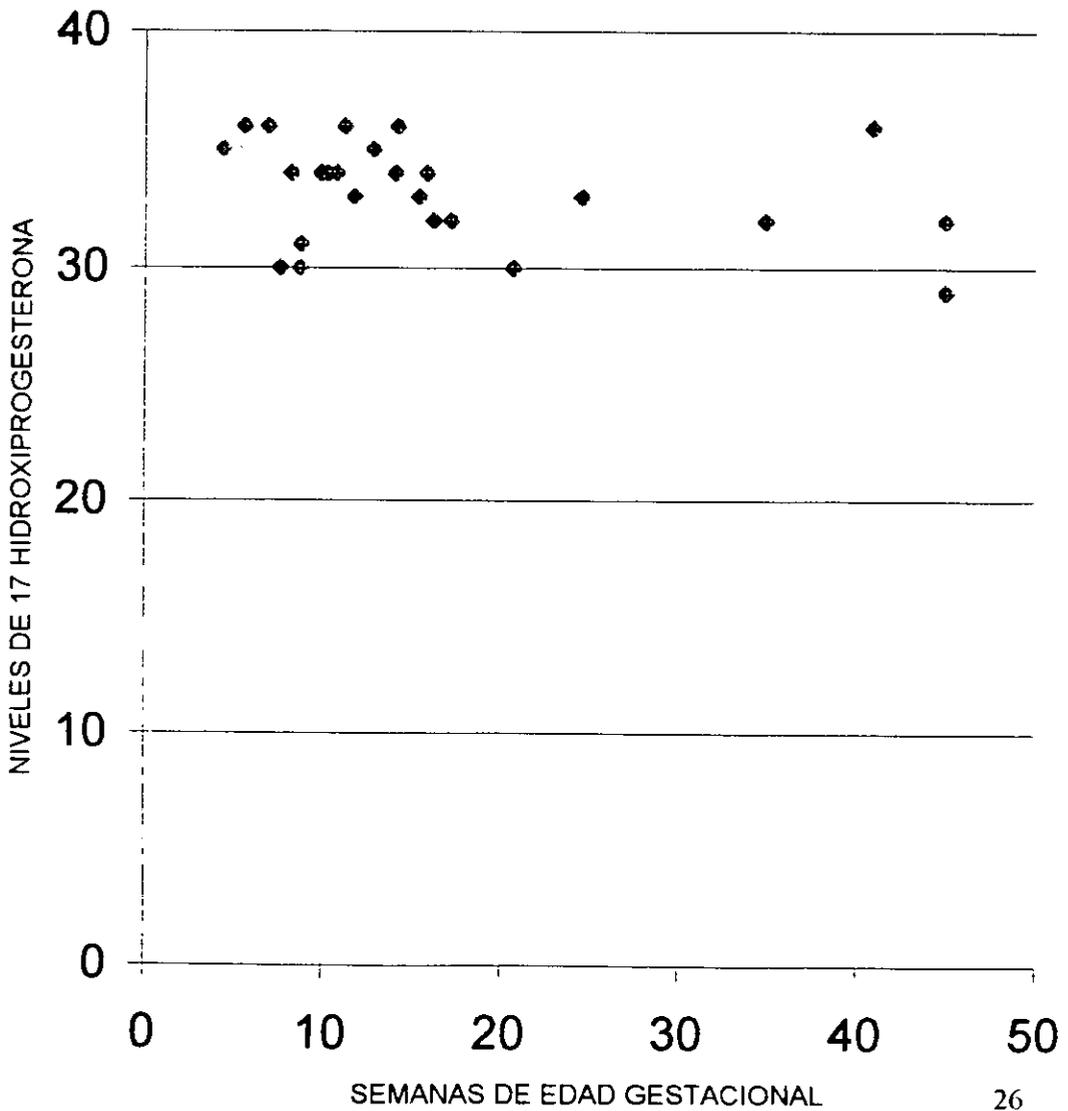
**GRAFICA 4:
CORRELACION ENTRE EDAD EN HORAS A LA
TOMA DE LA MUESTRA Y NIVELES DE 17
HIDROXIPROGESTERONA**



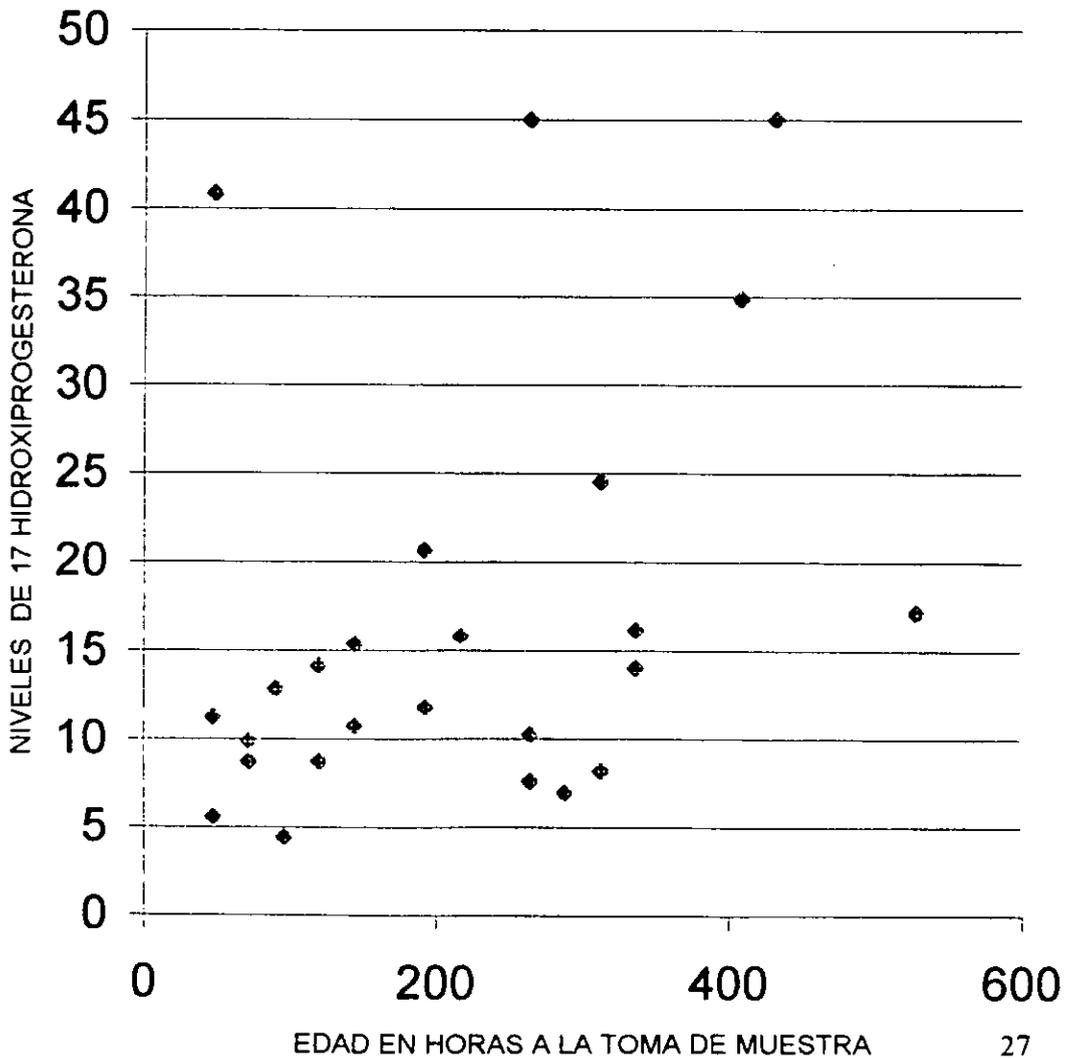
**GRAFICA 5:
CORRELACION ENTRE PESO Y NIVELES DE 17
HIDROXIPROGESTERONA
(PACIENTES PRETERMINO)**



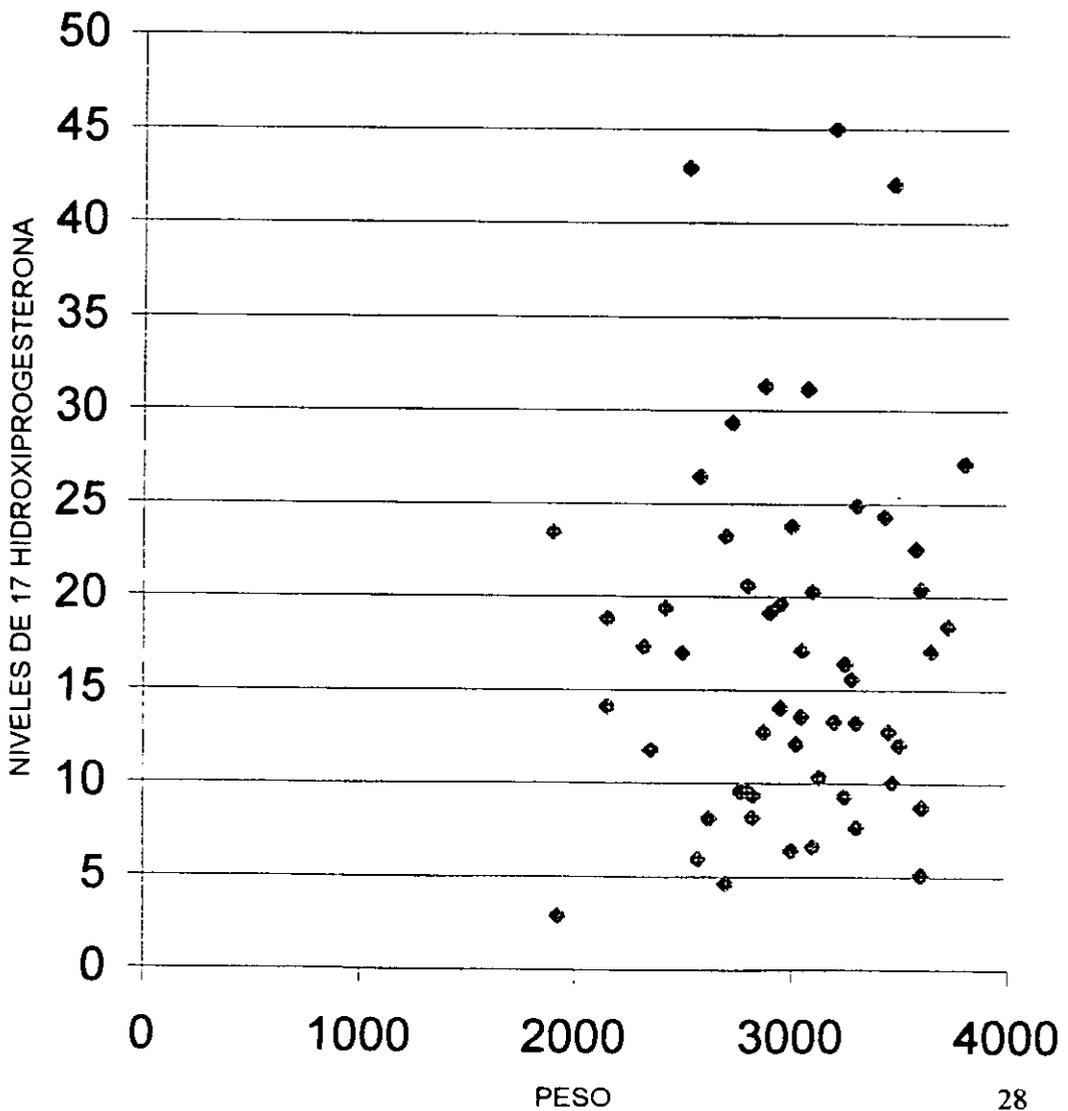
**GRAFICA 6:
CORRELACION ENTRE EDAD GESTACIONAL Y
NIVELES DE 17 HIDROXIPROGESTERONA
(PACIENTES PRETERMINO)**



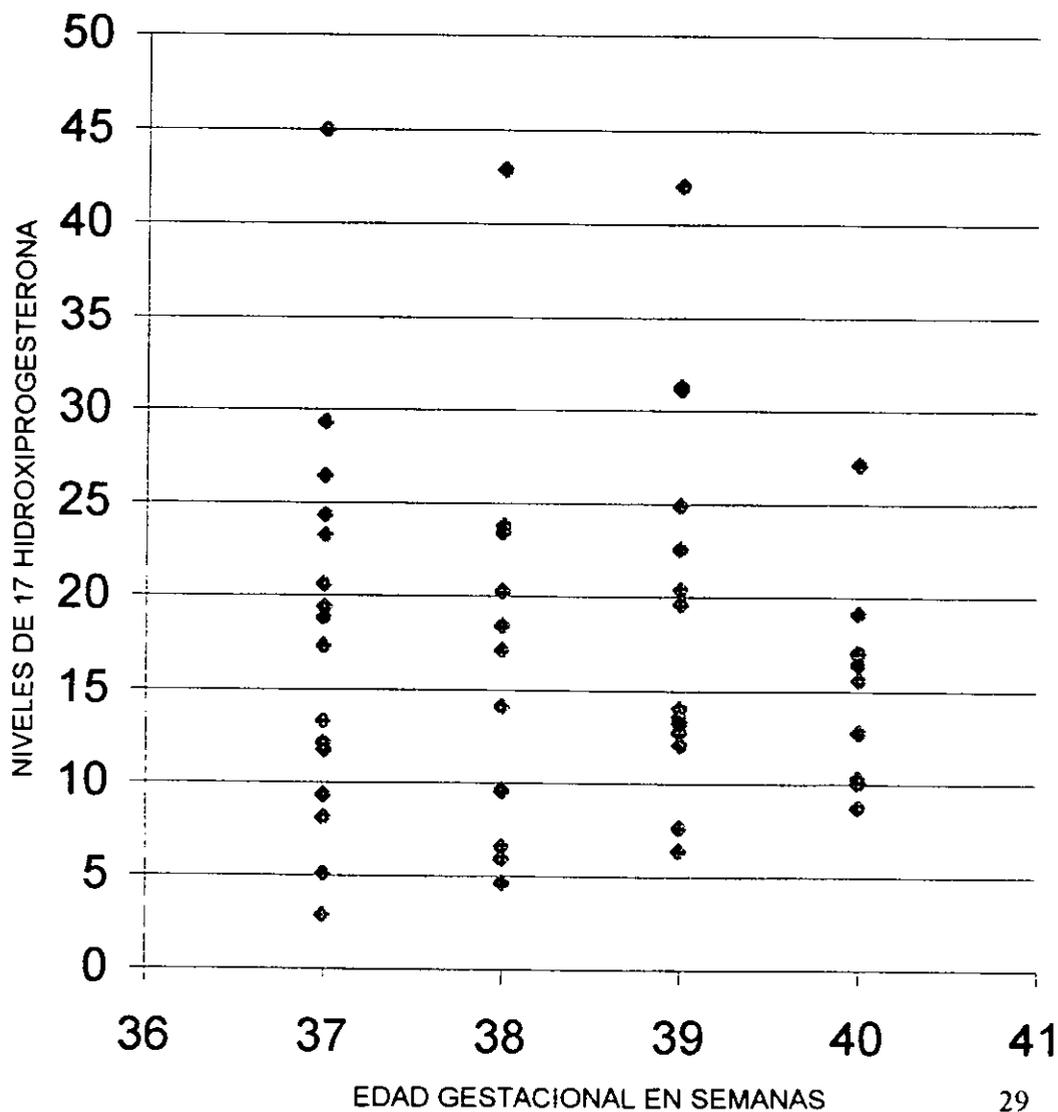
GRAFICA 7:
CORRELACION DE NIVELES SERICOS DE 17
HIDROXIPROGESTERONA CON EDAD EN HORAS
A LA TOMA DE LA MUESTRA
(PACIENTES PRETERMINO)



**GRAFICA 8:
CORRELACION ENTRE PESO Y NIVELES DE 17
HIDROXIPROGESTERONA
(PACIENTES DE TERMINO)**

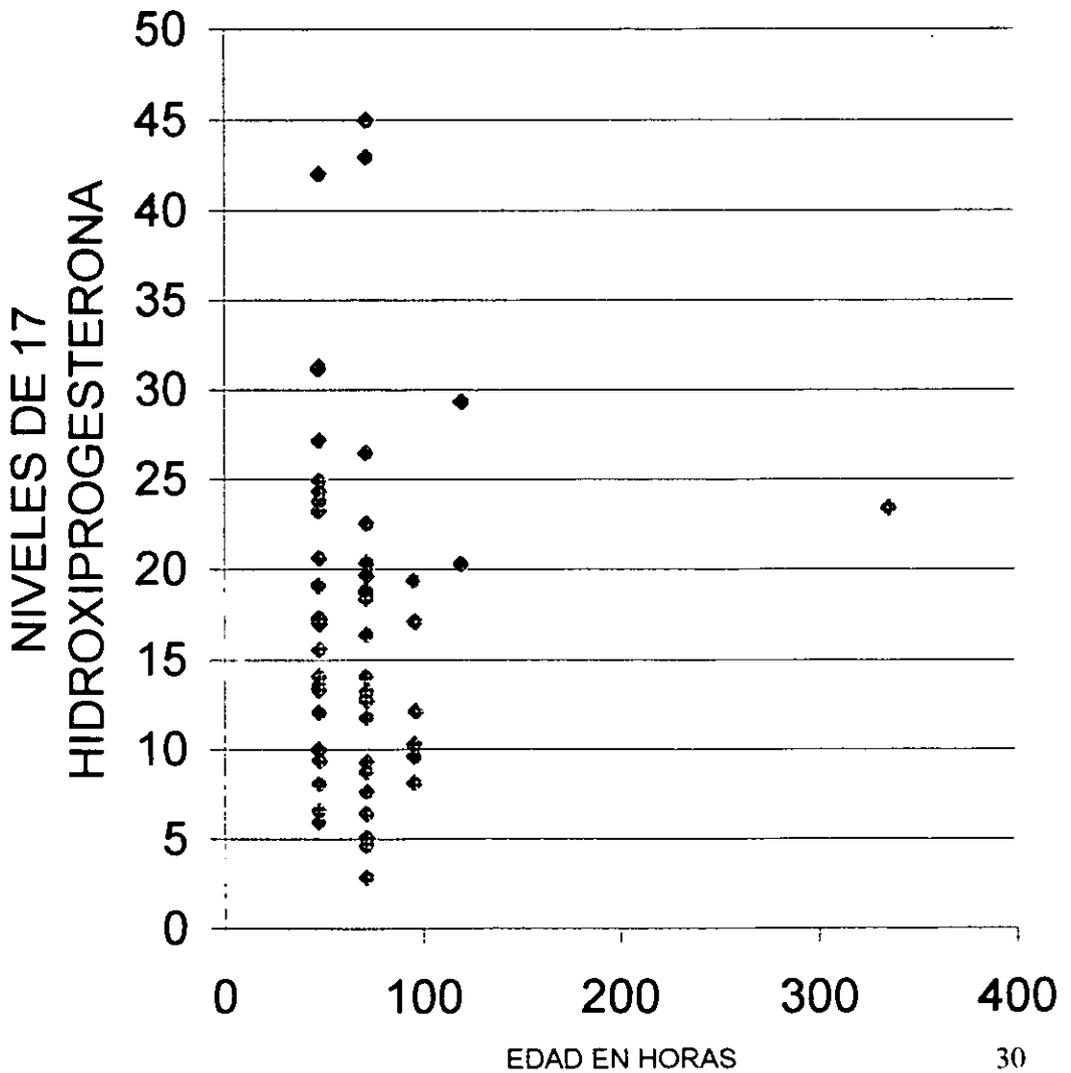


**GRAFICA 9:
CORRELACION ENTRE EDAD GESTACIONAL Y
NIVELES DE 17 HIDROXIPROGESTERONA
(PACIENTES DE TERMINO)**



**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**GRAFICA 10:
CORRELACION ENTRE EDAD EN HORAS A LA
TOMA DE LA MUESTRA Y NIVELES DE 17
HIDROXIPROGESTERONA
(PACIENTES DE TERMINO)**



BIBLIOGRAFIA

- 1) Wilson D. Jean . Textbook of Endocrinology Williams. 8ª edición, Editorial Philadelphia, 1992: 906-23.
- 2) Pang S, Clark A. 21-hidroxiase deficiency congenital adrenal hyperplasia: newborn screening, prenatal diagnosis and treatment. *Screening* 1993; 2: 105-39.
- 3) Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A. New M. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 650-67.
- 4) Speiser PW, Dupont J, Zhu D, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1990; 584-95.
- 5) Miller WL, Levine LS. Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1987; 111: 1-17.
- 6) Miller WL. Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 241-6.

- 7) Hughes D, Riad-Fahmy, Griffiths K. Plasma 17OH-progesterone concentration in newborn infants. Arch Dis in Child 1979; 54: 347-349.
- 8) Murphy JF, Joyce BG, Dyas J, Hughes IA. Plasma 17-hydroxyprogesterone concentration in ill newborn infants. Arch Dis in Child 1983; 58: 532-534.
- 9) Knudtzon J, Aakvaag A, Bergsjo P. Elevated 17-hydroxyprogesterone levels in premature infants. Act Paedrr Scand 1991; 80: 96-97.
- 10) Witchel PS, Nayak S, Suda HM, Lee AP. Newborn screening for 21-hydroxylase deficiency: Results of CYP 21 molecular genetic analysis. J Pediatr 1997; 131 (2) : 328-31.

ANEXO

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS

" NIVELES SERICOS DE 17 HIDROXIPROGESTERONA EN RECIEN NACIDOS DE TERMINO Y PRETERMINO SANOS "

Nombre de la madre:

Fecha de nacimiento del recién nacido:

Peso al nacer:

Edad en horas a la toma de la muestra:

Semanas de gestación:

Médico que toma la muestra:

Fecha de toma de la muestra:

Nivel de 17-alfa hidroxiprogesterona:

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMATIVO
PARA PARTICIPACION EN PROYECTO DE INVESTIGACION CLINICA**

Lugar y fecha: _____

Por medio de la presente autorizo que mi _____ participe en el proyecto de investigación titulado: NIVELES SERICOS DE 17 HIDROXIPROGESTERONA EN RECIEN NACIDOS DE TERMINO Y PRETERMINO SANOS registrado ante el comité local de investigación con el número _____. El objetivo de este estudio es conocer los niveles de 17-hidroxiprogesterona en recién nacidos de término y pretérmino sanos y sus posibles variaciones la edad gestacional y el peso al nacer. Se me ha explicado que mi participación consistirá en autorizar la toma de la muestra.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha a responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi representado (a) del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se identificara a mi representado (a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del padre, madre,
tutor o representante legal

Nombre, matrícula y firma del
investigador principal.

Testigo

Testigo