



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**Características del patrón menstrual en  
adolescentes con epilepsia atendidas en un  
hospital pediátrico de tercer nivel.**

Tesis de posgrado  
para obtener el Diploma de Pediatría Médica

**Tesista:**

Dr. Armando Gómez Ek  
Médico Residente de Pediatría

**Asesores:**

Dra. Juana Serret Montoya  
Médico adscrito al servicio de Clínica Ginecológica

M. C. Miguel Ángel Villasís Kever  
Director de Educación e Investigación en Salud

Dr. Gerardo Sánchez Vaca  
Medico adscrito al servicio de Neurología

**Agosto 2007**



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.

## INDICE

Resumen.....	3
Antecedentes.....	4
Justificación.....	8
Planteamiento del problema.....	9
Hipótesis.....	10
Objetivos.....	11
Material y métodos.....	12
Lugar de estudio.....	12
Diseño.....	12
Criterios de selección de la muestra.....	12
Criterios de inclusión.....	12
Criterios de exclusión.....	12
Criterios de eliminación.....	13
Población de estudio.....	13
Variable.....	14
Descripción general del estudio.....	17
Tamaño de la muestra.....	17
Análisis estadístico.....	18
Recursos.....	18
Aspectos éticos.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	21
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24
Gráficas.....	26
Tablas.....	29
Anexo 1.....	35

## RESUMEN

**Objetivos:** - Describir las características del patrón menstrual en adolescentes con epilepsia en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Determinar la frecuencia de alteraciones menstruales en adolescentes con epilepsia en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención.

**Lugar de realización:** Servicio de Neurología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

**Diseño:** Transversal, observacional y descriptivo

**Material y Métodos:** Se seleccionaron las pacientes con diagnóstico de epilepsia y tratamiento anti-epiléptico con más de seis meses de administración, con edades de nueve a 16 años once meses. Se les realizó la historia clínica ginecológica y se solicitó tanto a la madre como a la paciente las características de los ciclos menstruales, se realizó la exploración física donde se tomó el peso y la talla y el estado de nutricional mediante al índice de masa corporal (IMC) de acuerdo con las gráficas del CDC. La evaluación del desarrollo puberal fue con la escala de Tanner y Marshall.

**Resultados:** Se evaluaron a 24/25 pacientes que aceptaron ingresar al estudio, la edad de las pacientes varió entre nueve y 16 años siete meses de edad, siendo la mediana de 12 años cuatro meses. Los diagnósticos más frecuentes fueron síndrome de Lennox Gastaut (seis pacientes, 25%), epilepsia criptogénica (seis pacientes, 25%). Seis estaban con sobrepeso u obesidad y tres con desnutrición. Los medicamentos más frecuentes utilizados eran el valproato de magnesio (12 pacientes, 50%) y la carbamazepina (seis pacientes, 25%). De acuerdo con el interrogatorio, 22/24 (91.6%) pacientes refirieron telarca, la pubarca en 17/24 (70.8%) pacientes y la menarca se presentó en 15/24 (62.5%). La mediana para la edad ginecológica en fue de dos años dos meses. En cuanto al patrón menstrual, 10/15 (66.6%) tuvieron un patrón normal, tanto por el tiempo, duración y por el periodo inter-menstrual. Cinco pacientes con trastornos, dos tuvieron polimenorrea en quienes los ciclos menstruales fueron menores a 21 días. Hubo dos niñas con hipomenorrea utilizando dos toallas al día y una con hipermenorrea la duración de sus ciclos menstruales era de ocho días. Este grupo de pacientes tenían en común que recibían valproato; sin embargo, el uso de este medicamento junto con otras variables no fue diferente al compararlo con el grupo sin trastornos menstruales.

### **Conclusiones:**

- 1.- El desarrollo puberal entre las pacientes adolescentes con epilepsia de difícil control, en general, se puede considerar normal.
2. El patrón menstrual de las pacientes con epilepsia se considero normal en el 66.6% de acuerdo con la periodicidad, duración y cantidad.
- 3.- Los trastornos menstruales ocurrieron en el 33.3 % de las pacientes con epilepsia.
- 4.- La educación a los padres de las niñas con epilepsia en cuanto a los cambios que ocurren durante la pubertad es indispensable, a fin ofrecer un manejo integral cuando se presenten alteraciones.
- 5.- Es necesario hacer más estudios de investigación, para determinar la frecuencia de trastornos menstruales en adolescentes con epilepsia y los posibles factores relacionados con su aparición.

## ANTECEDENTES

La pubertad es considerada como la etapa de transición entre la niñez y la vida adulta, o bien, como el proceso de maduración mediante el cual se adquiere la capacidad de reproducción.<sup>1</sup> En las niñas, en condiciones fisiológicas, se presenta después de los ocho años de edad, siendo el promedio entre los diez y once años. En el desarrollo puberal participan factores de tipo genético, ambiental, nutricional, estado de salud, el nivel socioeconómico y estilos de vida, lo que ocasiona variabilidad biológica en el inicio y secuencia de la pubertad; de esta forma puede haber cambios adelanto o retraso en la pubertad. Estos cambios se relacionan con el momento de activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG).<sup>2,3,4,5</sup>

En la pubertad, el eje HHG se reactiva y estimula la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en forma pulsátil, lo que induce a la síntesis y liberación de la hormona luteinizante (LH) y la estimulante del folículo (FSH); ambas tienen acción a nivel de ovario, principalmente en folículos y estroma, induciendo la producción de esteroides sexuales (estrógenos y progesterona) con la maduración del óvulo.<sup>1,4</sup> Estas hormonas tienen efecto sobre caracteres sexuales secundarios: desarrollo de glándulas mamarias (telarca) y aparición de vello púbico (pubarca).<sup>6</sup> También hay cambios en órganos internos, tales como crecimiento uterino y ovárico, y la proliferación y descamación del endometrio, lo que se conoce como menarca o primera menstruación.<sup>1</sup>

En la literatura existen reportes que describen las diferentes edades en la presentación de la menarca; en general, son muy similares entre sí, ya que las variaciones que se muestran son de aproximadamente un año. Se acepta que el promedio es entre los  $12.2 \pm 1.8$  años.<sup>3-8</sup> La Dra. Ramos Rodríguez encontró en niñas mexicanas que la menarca se presentaba en edades similares, entre la percentila 3 y 97, la edad de la menarca varió de 10.75 a 14.5 años.<sup>10</sup>

Las características de los ciclos menstruales varían de mujer a mujer; sin embargo, lo que se considera normal es que la periodicidad sea entre 21 y 35 días. La duración de tres a siete días, y la cantidad de sangre que se pierde es de

alrededor de 30 a 40 ml, con un máximo de 80 ml de sangre, equivalente de tres a seis toallas sanitarias.<sup>9,17</sup>

Después de la menarca, existen variaciones en cuanto tiempo que se establecen los ciclos ovulatorios regulares; sin embargo, los ciclos irregulares pueden o no tener traducción clínica.<sup>10,11</sup> En general, se considera que en los primeros ciclos menstruales son irregulares pero sin que conlleve la existencia de patología; en los dos años posteriores a la menarca, del 55 al 82% de los ciclos menstruales son anovulatorios.<sup>12</sup> Vicdan y col.<sup>13</sup> en Turquía en 13,665 adolescentes entre 13 y 18 años reportaron que el 77.8% tenía ciclos menstruales de 20 a 35 días, el 7.2% ciclos menores de 20 días, y en 8.1% ciclos mayores de 35 días. Asimismo, reportaron que en el 91% la duración de los ciclos fue de dos a siete días. En otro estudio con 5,000 adolescentes se identificó que el 43% presentaba periodos irregulares durante el primer año, y que sólo el 20% permanecía así a los cinco años.<sup>12</sup> Schiavon-Ermani y col., en una publicación donde se revisaron diferentes estudios en cuanto a la probabilidad de anovulación, encontraron que la frecuencia de ciclos anovulatorios es mayor en los primeros años después de la menarca, lo cual puede ocurrir hasta en el 50% de los casos en los primeros dos años, o bien, entre el 43 y 60% entre los 12 y 17 años de edad; para los 20 años, el porcentaje disminuye al 20%.<sup>14,15</sup> Mansfield y col. reportaron 55% de alteraciones menstruales por ciclos anovulatorios en adolescentes de 11 a 18 años, durante el primer año postmenarca.<sup>16</sup>

Hickey y Balen describieron que aproximadamente el 50% adolescentes que presentaron su menarca antes de los 12 años de edad, tenía ciclos ovulatorios dentro del primer año después de la menarca; mientras que en mayores de 13 años, el periodo se alarga hasta 4.5 años.<sup>17</sup>

Se acepta que dos años posteriores a la menarca, los ciclos ovulatorios son más frecuentes y se regularizan los ciclos menstruales. Después de esta etapa, en adolescentes sanas, si persisten se consideran ciclos menstruales anormales.<sup>14</sup>

### **Clasificación de las alteraciones menstruales**

Las alteraciones se pueden clasificar por la frecuencia, cantidad y por la duración. Por la frecuencia, se considera que existe amenorrea primaria cuando hay ausencia de sangrado menstrual a los 14 años de edad, en ausencia de caracteres sexuales secundarios y, a los 16 años, en presencia de caracteres sexuales secundarios. La amenorrea secundaria, por ausencia del sangrado por más de tres o seis meses, cuando han existido periodos menstruales previos regulares o irregulares, respectivamente. Oligomenorrea u opsomenorrea se definen los sangrados infrecuentes, con intervalos mayores de 45 días. Mientras que polimenorrea los sangrados son irregulares y frecuentes, con intervalos menores de 21 días.<sup>14,17</sup>

Con respecto a las alteraciones en la cantidad y duración, la hipomenorrea es cuando ocurren sangrados escasos, a intervalos regulares y cíclicos. Por hipermenorrea o menorragia se denomina a los sangrados abundantes y prolongados a intervalos cíclicos.<sup>14, 18</sup>

### **Factores que influyen en las alteraciones de ciclos menstruales**

Hay condiciones que participan para modificar los patrones de los ciclos menstruales normales, que pueden llegar a considerarse como alteraciones menstruales. Los factores que con mayor frecuencia se han asociado a las alteraciones de los ciclos menstruales son la desnutrición, desórdenes alimenticios (anorexia, bulimia, obesidad, cambios frecuentes de peso), tabaquismo, estrés, actividad física excesiva (deporte de alto rendimiento), uso de anticonceptivos, fármacos antiepilépticos, inmunosupresores, antineoplásicos, esteroides, alteraciones anatómicas en útero, y el síndrome de ovario poliquístico (acné, hirsutismo, obesidad, anovulación crónica y resistencia a la insulina).<sup>10,11,14,17</sup>

### **Epilepsia y trastornos menstruales**

La incidencia de epilepsia en estudios epidemiológicos se estima que tiene una prevalencia de 6.8 por 1,000 habitantes y un riesgo acumulado a lo largo de la vida de 5%.<sup>19</sup> Mientras que en población urbana, suburbana y rural de la República Mexicana se considera que afecta a más de un millón de mexicanos, particularmente a la población infantil.<sup>20</sup> En Estados Unidos de Norteamérica se

estima que cerca del 1% de los habitantes tendrá epilepsia hacia los 20 años.<sup>21</sup> Se ha observado que el 76% de los enfermos con epilepsia inician, en cualquiera de sus variedades, antes de la adolescencia.<sup>20</sup> Dos terceras partes de las crisis epilépticas inician en la infancia (en especial, durante el primer año de vida) y es el periodo durante el cual las convulsiones adoptan la variedad más amplia, por lo que la epilepsia es uno de los trastornos más frecuentes de la Neurología Pediátrica.<sup>21</sup>

La epilepsia se define como la afección crónica y recurrente de crisis paroxísticas (crisis epilépticas), desencadenadas por descargas eléctricas anormales que tiene manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial, que se asocian a trastornos paraclínicos (anormalidades electroencefalográficas), y que se presentan de manera no provocada.<sup>20,21</sup> De acuerdo con su clasificación, las epilepsias pueden ser: crisis parciales con o sin pérdida de la conciencia, crisis generalizadas convulsivas o no convulsivas, síndromes epilépticos y, las epilepsias no clasificables que pueden ser de origen sintomático, idiopático o criptogénico.<sup>22</sup>

La epilepsia en la mujer requiere de consideraciones especiales, así como de estrategias de tratamiento específicas que tengan en cuenta el efecto de las hormonas reproductoras esterodeas, ya que actúan incrementando la excitabilidad neuronal y, en forma secundaria, sobre las crisis, ya que tienen efectos pro-convulsivantes (especialmente los estrógenos). Alrededor del 50% de las mujeres epilépticas muestran incremento de sus crisis cuando ocurre la menstruación; a esta condición se le ha sido denominado epilepsia catamenial.<sup>23,24,25</sup>

Se ha observado que las alteraciones menstruales en la mujer con epilepsia son más frecuentes que en poblaciones sin epilepsia; sin embargo, hasta el momento son pocos los estudios publicados, en los cuales la proporción de adolescentes incluida es poca. Las alteraciones que se han reportado incluyen amenorrea, oligomenorrea, síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).<sup>26</sup> La etiopatogenia del SOP de la población, en general, es controversial; actualmente se cree que el origen de este síndrome se asocia al aumento en los pulsos de GnRH (factor

liberador de gonadotropinas hipotalámicas), a la producción excesiva de andrógenos por parte del ovario y glándulas suprarrenales, y a la existencia de síndrome de resistencia a la insulina.<sup>27,28</sup>

Svalheim y col. en un estudio transversal en la Universidad de Oslo en Noruega estudiaron 265 pacientes con epilepsia y 142 controles con edades entre 18 y 45 años y encontraron mayor frecuencia de las alteraciones menstruales (oligomenorrea) en las mujeres con epilepsia: 48% vs. 30.7%, respectivamente. También observaron mayor frecuencia de alteraciones en mujeres con dos o más anti-epilépticos o con epilepsia de difícil control.<sup>29</sup>

En un estudio publicado por Isojarvi y col.<sup>27</sup> llama la atención sobre la posibilidad de que el ácido valproico (VPA) pueda producir SOP. Herzog y col.<sup>30</sup> realizaron un estudio longitudinal en 238 pacientes con edades 18 a 45 años de edad y detectaron una mayor incidencia de SOP en mujeres epilépticas tratadas con fármacos anti-epilépticos, mientras que la escuela finlandesa encontró en su población de mujeres epilépticas tratadas que el 43% que recibían VPA presentaban SOP.<sup>30</sup>

Con el uso de carbamazepina (CBZ) se ha observado disminución de los niveles en los esteroides sexuales séricos y alteraciones en la función tiroidea, lo cual disminuye niveles séricos de tiroxina y su fracción libre que probablemente se relacione con la inducción de enzimas hepáticas, produciendo alteraciones menstruales principalmente oligomenorrea.<sup>26,31,32</sup> En un estudio de casos y controles realizado en la Universidad de Oulu, Finlandia a mujeres de 18 a 40 años se reportó que la CBZ y oxcarbazepina (OXC) parecen tener diferentes efectos en la función endócrina reproductiva en mujeres con epilepsia, aún cuando la frecuencia de alteraciones menstruales no tuvieron diferencia estadísticamente significativa, ya que se presentaron 44 y 42%, respectivamente.<sup>33</sup>

En un estudio realizado por Murialdo y col. a 101 pacientes entre 16 y 50 años con epilepsia parcial y generalizada tratadas con varias drogas anti-epilépticas se encontró que la alteración menstrual más frecuente fue la oligomenorrea en 16, seguida de polimenorrea en cuatro y dos con amenorrea.<sup>34</sup>

En resumen, aún cuando se considera que las mujeres con epilepsia cursan con mayor frecuencia de alteraciones menstruales, por la enfermedad o los medicamentos, pocos estudios avalan este concepto. Además, no existen estudios publicados exclusivamente en adolescentes, por lo que se desconoce la frecuencia de este fenómeno en este grupo.

## JUSTIFICACIÓN

En la adolescencia, existen variaciones del patrón menstrual que pueden ser normales como parte del proceso puberal y que involucra la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Algunas de estas variaciones nos deben hacer sospechar la presencia de alteraciones menstruales, las cuales ameritan estudiarse y brindar tratamientos específicos. Se considera que el 75% de las adolescentes sanas presenta cambios en el patrón esperado como normal, y es la causa más común de consulta ginecológica.<sup>14</sup> Las mujeres con enfermedad crónica también tienen patrones menstruales anormales, por la enfermedad o por los medicamentos, tal es el caso de quienes tienen epilepsia.

Los diferentes patrones del ciclo menstrual y las alteraciones menstruales en adolescentes con epilepsia han sido poco estudiados, pues la mayoría de los estudios se reportan alteraciones a nivel reproductivo en mujeres adultas con epilepsia, tales como el incremento de las crisis cuando se presenta el periodo menstrual (epilepsia catamenial), o bien, las alteraciones ocasionadas por fármacos anti-epilépticos. Tanto la epilepsia y los medicamentos se han asociado con amenorrea, oligomenorrea, metrorragia, o síndrome de ovarios poliquísticos.<sup>24,26,29,31,32</sup> Por esta razón, es importante conocer las características del patrón menstrual y algunas características generales del desarrollo puberal en adolescentes con epilepsia, con el fin de identificar en forma temprana las alteraciones posibles, para que puedan llevar a cabo intervenciones que mejoren su estado de salud sexual y reproductivo, evitando complicaciones a largo plazo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la adolescencia las alteraciones menstruales son la causa más frecuente de consulta ginecológica pediátrica.<sup>14</sup> Las enfermedades crónicas como la epilepsia pueden interferir con el crecimiento y desarrollo normal del individuo, en particular sobre la pubertad, generando a largo plazo consecuencias sobre la salud sexual y reproductiva. En diversos estudios<sup>26,27,28,29,31,32,33</sup> se han descrito que existen alteraciones en los patrones menstruales en mujeres adultas con epilepsia; sin embargo, en estos estudios se han incluido algunas pacientes en edad pediátrica, y no hay estudios exclusivamente en adolescentes.

En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se atienden pacientes con enfermedades crónicas como epilepsia, con diferentes necesidades terapéuticas que pueden afectar el desarrollo puberal, principalmente relacionado con cambios en el patrón menstrual. En la clínica de Ginecología se han enviado algunas pacientes con alteraciones, pero por la falta de información, hasta el momento no se conoce la frecuencia de las alteraciones en los ciclos menstruales en estas pacientes, a fin de que quienes tratan a las niñas con epilepsia puedan detectarlas y enviarlas de manera oportuna para ofrecerles tratamiento específico. Por lo anterior, surgen las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuáles son las características del patrón menstrual de las adolescentes con epilepsia atendidas en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención?
2. ¿Cuál es la frecuencia de las alteraciones menstruales en adolescentes con epilepsia en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención?

## **OBJETIVOS**

1. Describir las características del patrón menstrual en adolescentes con epilepsia en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Determinar la frecuencia de alteraciones menstruales en adolescentes con epilepsia en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención.

## **HIPÓTESIS**

1. La frecuencia de las alteraciones menstruales se presentó en el 33.3% de las adolescentes con epilepsia atendidas en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

**Lugar donde se realizó el estudio.** Clínica de Ginecología Pediátrica y servicio de Neurología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Diseño del estudio.** Transversal, observacional y descriptivo.

**Universo de trabajo.** Pacientes adolescentes con epilepsia, atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Criterios de selección**

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes femeninos.
- De 9 a 16 años 11 meses.
- Diagnóstico de epilepsia de más de seis meses de evolución.
- Con tratamiento anti-epiléptico.
- Que acepten participar en el estudio.

#### Criterios de no inclusión:

- Paciente con epilepsia con alguna otra enfermedad crónica (por ejemplo, cáncer, lupus, insuficiencia renal, etc.)

#### Criterios de eliminación:

- En quienes no se complete la información requerida en el protocolo.

## **VARIABLES**

Tipo de epilepsia

Dosis y tiempo de uso de los medicamentos antiepilépticos

Características del ciclo menstrual

Edad cronológica

Edad ginecológica

Edad de telarca, pubarca y menarca

Estado nutricional

Desarrollo puberal actual

Tipo de alteraciones menstruales

## RESULTADOS

En el momento de la evaluación, en el servicio de Neurología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se encontraban 90 pacientes del sexo femenino con epilepsia en tratamiento; de las cuales 30 eran mayores de nueve años. 25/30 de las familias aceptaron participar en el estudio; sólo una paciente no se evaluó puesto que no acudió a la cita programada.

Como se muestra en el Cuadro 1, la edad de las pacientes varió entre nueve y 16 años siete meses de edad, siendo la mediana de 12 años cuatro meses. Los diagnósticos más frecuentes fueron síndrome de Lennox Gastaut (seis pacientes, 25%), epilepsia criptogénica (seis pacientes, 25%) y la epilepsia sintomática (cinco pacientes, 20.8%). La mediana del inicio de la epilepsia ocurrió a la edad de cuatro años nueve meses, pero tuvo una variación desde los tres meses (5 casos, 20.8%) hasta los 15 años 11 meses. En nueve (37.5%) inició durante los dos primeros años de vida, época en la cual inician las epilepsias catastróficas o de muy difícil control por lo que requieren más de dos medicamentos anti-epilépticos.

De acuerdo con el estado de nutrición, la mayoría tenían un buen estado de nutrición. Seis estaban con sobrepeso u obesidad y tres con desnutrición; dos de estas últimas tenían desnutrición grave y su edad era de 10 años, una con diagnóstico de síndrome de Lennox Gastaut y la otra epilepsia sintomática secundario a infarto cerebral. Ambas pacientes se alimentaban a través de gastrostomía. De las pacientes con obesidad, dos recibían valproato de magnesio; una recibía carbamazepina y presentaba acantosis nigricans.

En cuanto al tratamiento, existía el antecedente del uso de diferentes anti-epilépticos y ya habían tomado valproato de magnesio (dos) y carbamazepina (dos). Mientras que al momento de la evaluación el 58.3% (14 pacientes) recibía más de un anti-epiléptico. Los medicamentos más frecuentes utilizados eran el valproato de magnesio (12 pacientes, 50%) y la carbamazepina (seis pacientes, 25%).

### *Desarrollo puberal*

En el Cuadro 2 se describen las características del desarrollo puberal. De acuerdo con el interrogatorio, 22/24 (91.6%) pacientes refirieron telarca, la cual tuvo una mediana de aparición de nueve años seis meses. La pubarca en 17/24 (70.8%) pacientes, con una mediana de edad de aparición a los nueve años 11 meses; mientras que la menarca se presentó en 15/24 (62.5%), siendo la mediana de presentación a los 11 años con cinco meses de edad. De esta forma, la mediana para la edad ginecológica fue de dos años dos meses. Ninguna tuvo antecedente de vida sexual activa o uso de anticonceptivos.

De acuerdo con la exploración física se identificó que en 22/24 (91.6%) ya tenían desarrollo puberal. Dieciséis (66.6%) tenían Tanner mamario mayor a III, y 14 (58.3%) Tanner genital mayor a III. En las dos pacientes que no presentaban desarrollo puberal se consideró como normal ya que ambas tienen menos de diez años de edad. En ningún caso se documentó pubertad retrasada.

### *Patrón menstrual*

Las características de los periodos menstruales de las 15 pacientes se describen en el Cuadro 3. Cabe mencionar que en dos no se pudo determinar adecuadamente la cantidad de sangrado durante su periodo menstrual, ya que por retraso mental importante no utilizaban toallas sanitarias. De acuerdo con lo informado, 10/15 (66.6%) tuvieron un patrón normal, tanto por el tiempo, duración y por el periodo inter-menstrual. Este número incluye a las dos pacientes en quienes no se pudo cuantificar la cantidad, pero que por la periodicidad y duración de sus ciclos menstruales se consideraron con un patrón menstrual normal. También se consideró como normales a dos pacientes que a pesar de tener periodos inter-menstruales en promedio en los últimos tres meses de 40 días, ambas tenían menos de seis meses de haber presentado la menarca.

Es importante mencionar que hubo ocho pacientes en quienes se documentó dismenorrea, y solo en dos pacientes se administraba algún tipo de analgésico.

De las cinco pacientes con trastornos (Cuadro 4), dos tuvieron polimenorrea en quienes los ciclos menstruales fueron con intervalo de 18 días en una y, en la otra, de 20. Hubo dos niñas con hipomenorrea ya que ambas en promedio utilizaban dos toallas al día. En cuanto a la paciente con hipermenorrea la duración de sus ciclos menstruales era de ocho días, utilizando un promedio de cuatro de toallas al día. Este grupo de pacientes tenían en común que recibían valproato; sin embargo, el uso de este medicamento junto con otras variables no fue diferente al compararlo con el grupo sin trastornos menstruales (Cuadro 5).

## DISCUSION

El tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad crónica requiere de una evaluación integral de cada caso. Las posibles repercusiones que se presentan tanto la enfermedad como los medicamentos, pueden modificar las condiciones fisiológicas de cada niño. Esta situación se ha documentado, en forma muy limitada, entre las mujeres con epilepsia con relación a los cambios en los ciclos menstruales, y se ha relacionado tanto por la misma epilepsia como al uso crónico de diversos anti-epilépticos tales como el valproato y la carbamazepina.<sup>26,30,32</sup> Mientras que es aún más escasa la información que se tiene disponible en la edad pediátrica sobre los posibles cambios que se pueden presentar en los patrones menstruales de las adolescentes con epilepsia. En el Hospital de Pediatría, en la clínica de Ginecología Pediátrica se atienden pacientes con trastornos neurológicos y que presentan alteraciones menstruales; sin embargo, no es claro si es necesario que todas las pacientes con epilepsia sean vistas en forma regular por este servicio. Por esta razón y después de realizar una búsqueda intencionada sobre el tema en particular, y al no identificar publicaciones donde se hubieran estudiado específicamente pacientes con epilepsia en edad pediátrica, se decidió realizar este estudio con el fin de profundizar en el tema.

En el servicio de Neurología se atienden pacientes con epilepsia que tienen diferentes etiologías; sin embargo, se decidió llevar a cabo un estudio donde se incluyeran exclusivamente pacientes con epilepsia, sin otra enfermedad concomitante para evitar confusión ya que en otras enfermedades, como la insuficiencia renal crónica, cáncer o lupus también pueden causar trastornos menstruales.<sup>11,14,17</sup> Así, la selección de las 24 pacientes que se describen en este estudio corresponde casi al total de las niñas mayores de nueve años con epilepsia y con más de seis de evolución que atiende este servicio durante en 2007. La única pacientes no incluida, no pudo ser localizada.

De acuerdo con los resultados, en general, se observó que el desarrollo puberal de las niñas estudiadas fue el esperado para su edad, lo cual concuerda con algunos autores quienes consideran que la epilepsia no altera la pubertad.<sup>3-8</sup> La edad de aparición de la menarca fue similar (mediana 11 años cinco meses) a lo reportado en la literatura, en particular a lo descrito por la

doctora Ramos, que es de uno de los únicos realizados en púberes mexicanas sanas, donde se describe que la de aparición de menarca ocurre entre los 11 y 13 años de edad.<sup>10</sup>

Del total de las pacientes estudiadas, 15 (62.5%) ya tenían ciclos menstruales, y en la mayoría (10 pacientes) se catalogaron como un patrón menstrual normal de acuerdo con la periodicidad, duración y cantidad de sangrado; en este grupo se incluyeron a dos niñas que tenían aproximadamente seis meses de haber presentado la menarca, y en quienes tenían periodos intermenstruales mayores a 40 días. Para estos dos casos, el criterio para identificarlas normales fue porque se consideró que se encontraban en el periodo que generalmente hay más variaciones en los ciclos en adolescentes sanas, es decir, los primeros dos años después de la menarca.<sup>12</sup> Como se describió en los resultados, cinco fueron las pacientes que presentaron alteraciones menstruales, con lo cual la frecuencia de alteraciones menstruales se ubicó en 33.3%. Este porcentaje es menor a lo descrito en los estudios en mujeres adultas con epilepsia, donde se ha documentado frecuencias de trastornos menstruales 44 y 48%.<sup>26,29</sup>

Es conveniente señalar que, por la falta de información previa, el porcentaje obtenido de trastornos no se puede comparar con otro estudio con edades similares al del presente. Pero al contrastar este resultado con población sana, el porcentaje es mayor, ya que se ha descrito que la frecuencia de alteraciones menstruales es del 20%, después de los dos años que ocurrió la menarca.<sup>12</sup>

La frecuencia observada en este estudio sobre los trastornos menstruales en las adolescentes con epilepsia se debe tomar con reserva, ya que ciertas situaciones que se presentaron durante el estudio pueden disminuir su confiabilidad de los resultados. El primer problema detectado es la fuente de información; la encuesta fue planeada para que las madres o las mismas adolescentes describieran los ciclos menstruales ocurridos en los últimos seis meses, tal como lo realizaron Svalheim y Herzog.<sup>26,29</sup> Sin embargo, con excepción de cinco pacientes que llevan adecuado control de sus ciclos menstruales (se registra en un calendario), la mayoría no recuerda adecuadamente su patrón menstrual de los últimos seis meses por lo que este

estudio se tomaron en cuenta los últimos tres meses de su ciclo menstrual, pero es claro que el último ciclo es que se recuerda un poco mejor. Cabe señalar que la encuesta se aplicó a las madres en 14 casos; once consideraban que tenían un patrón menstrual normal y tres como anormal por la dismenorrea. Mientras que nueve casos el cuestionario fue contestado por madre y paciente, y todas consideraban a su patrón menstrual como normal (en un caso la encuesta se realizó sólo a la paciente). Si se tomara sólo este dato sin precisar en la frecuencia, duración y periodo inter-menstrual la información es menos real. Otro punto a considerar es que hubo dos casos en las cuales el retraso mental es tan grave, en donde las madres tienen un buen recuerdo de la frecuencia, los periodos inter-menstruales pero la cantidad es muy difícil cuantificar debido a que no pueden utilizar toallas sanitarias. A estos dos pacientes se clasificaron sin trastornos menstruales. Por todo lo anterior, la frecuencia reportada en este estudio puede ser que sea menor o mayor, por lo que para tener datos reales será necesario capacitar a las madres y pacientes para que lleven un registro mensual.

Uno de los puntos que llamó la atención durante las entrevistas es que habitualmente durante la consulta neurológica ni familiares ni pacientes expresan inquietud sobre este tema, pero cuando se abordó el tema la mayor parte mostró un gran interés y externaron muchas dudas. Por ejemplo, como un hallazgo del estudio y que no se había contemplado como objetivo fue que en la mayoría de las pacientes presentaban dismenorrea (9/15, 65%), y que por temor a que hubiera interacción con los fármacos anti-epilépticos no se utilizaba algún analgésico. También se documentó en una paciente que durante los ciclos se incrementaba la frecuencia de crisis convulsivas, situación que no se había registrado previamente por el servicio tratante, y que se debería considerar epilepsia catamenial.<sup>24</sup> Incluso entre las niñas que no habían presentado la menarca las madres comentaron diversas inquietudes tales como su desarrollo puberal, abuso sexual o la utilización de métodos anticonceptivos. En todos los casos durante la evaluación se dio orientación sobre higiene menstrual, uso de analgésicos para dismenorrea y sobre la necesidad de llevar un registro de sus ciclos menstruales. Además, se identificó una paciente con acné, obesidad, acantosis nigricans pero con ciclos

menstruales normales por lo que se envió a la clínica de Ginecología Pediátrica para descartar la presencia de síndrome de ovario poliquístico.

Por último, uno de los objetivos del estudio fue hacer una relación entre el uso de anti-epilépticos y la misma epilepsia con la presencia de trastornos menstruales en adolescentes. En los diversos estudios publicados en mujeres adultas con epilepsia se ha descrito que la epilepsia,<sup>23</sup> el valproato de magnesio,<sup>26</sup> la carbamazepina,<sup>32</sup> y la oxcarbazepina<sup>32</sup> se asocian con trastornos menstruales. Sin embargo, como se muestra en el Cuadro 5, al hacer la comparación de los grupos con y sin trastornos, en general, no hay diferencias. En vista que la mayor proporción de las niñas con trastornos menstruales recibían valproato de magnesio hace posible que exista alguna relación pero el número de sujetos incluidos en el estudio no se puede llegar a una conclusión. De ahí que los resultados obtenidos nos indican la necesidad de ampliar el estudio de este grupo de pacientes (en hospitales generales de zona) para poder determinar si ya desde estas edades se presentan este fenómeno, y si es diferente el impacto por la exposición a estos fármacos por periodos muy prolongados desde antes del inicio de la pubertad.

## CONCLUSIONES

1. El desarrollo puberal entre las pacientes adolescentes con epilepsia de difícil control, en general, se puede considerar normal.
2. El patrón menstrual de las pacientes con epilepsia se considero normal en el 66.6% de acuerdo con la periodicidad, duración y cantidad.
3. Los trastornos menstruales ocurrieron en el 33.3 % de las pacientes.
4. La educación a los padres de las niñas con epilepsia en cuanto a los cambios que ocurren durante la pubertad es indispensable, a fin ofrecer un manejo integral cuando se presenten alteraciones.
5. Es necesario hacer más estudios de investigación, para determinar la frecuencia de trastornos menstruales en adolescentes con epilepsia y los posibles factores relacionados con su aparición.

## REFERENCIAS

1. Styne D, Normal growth and puberal development En Sanfilippo J, Muram D, Pediatric and adolescent gynecology 2a ed. Philadelphia: Saunders Company 2001: 18 – 39.
2. Garibaldi L, Fisiología de la pubertad. En: Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Tratado de Pediatría 17a. ed. Genova: Elsevier 2004: 1862 – 3.
3. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebeak NE, Bourguignon JP, The timing of normal puberty an the age limits of sexual precocity variations around the world, secular trends and changes alter migration. Endocrinol Rev 2003; 24: 668 – 93.
4. Robles C, Altamirano N, Pubertad precoz y pubertad retrasada cuando y como tratarlas. Acta Pediatr Mex 2003; 24: 130 – 44.
5. Andresen SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. Pediatr 2003; 11: 844 – 50.
6. Marshal WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertad changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44: 291 – 303.
7. Vázquez V, Martínez AJ, Díaz ME. Menarca y ciclo menstrual de estudiantes internas y externas de la ciudad de La Habana. Rev Cub Salud Pub 2005; 31:1 – 7.
8. Cameron W, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Sun SS. Age at menarche and racial comparisons in US girls. Pediatrics 2003; 111: 110 – 113.
9. Mitan L, Slap G. Adolescent menstrual disorders. Med Clin of North Am 2000; 84: 851 – 67.
10. O' Conell BJ. El pediatra y la adolescente que tiene actividad sexual. Clin Pediatr North 1997; 44: 1403 – 7.
11. Neinstein LS. Menstrual dysfunction in pathophysiologic status. West J Med 1985; 143: 476 – 84.
12. Braverman P, Sondheimer S, Menstrual Disorders. Pediatr Rev 1997; 18: 17 – 25.

13. Vicdan K, Selahattin K, Dabakoglu T, Tolga E, Gurhan K, Gokmen O. Demographic and epidemiologic features of female adolescents in Turkey. *J Adolesc Health* 1986; 18: 54 – 8.
14. Schiavon R, Jiménez CH. Alteraciones menstruales en la adolescencia. *Rev Endocrinol Nutr* 2001; 9: 141 – 53.
15. Chiazze L, Brayer FT, Macisco J, Parker M, Duffy B. The length and variability of the human menstrual cycle. *JAMA* 1968; 6: 377 - 380
16. Mansfield MJ, Emans SJ. Adolescent menstrual irregularity. *J Reprod Med* 1984; 29: 399 – 410.
17. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence investigation and management. *Hum Reprod* 2003; 9: 493 – 503
18. Owens K, Honebrink A. Gynecologic care of medically complicated adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 631 – 42
19. Hauser WE, Anneger JF, Kurland LT. The incidence of epilepsy in Rochester Minnesota. *Epilepsia* 1993; 34: 453 – 68.
20. Rubio F, Reséndiz J, López F, Ramos J. Actualidades en la epilepsia. *Epilepsia*. 2004; 7: 1 – 40.
21. Víctor M, Romper A. Epilepsia y otros trastornos convulsivos. En: Adams R, Víctor M. *Principios de Neurología* 7<sup>a</sup> ed. Boston, EUA: McGraw-Hill Interamericana, 2004: 309 – 43
22. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of Epilepsies and Epileptic Syndrome. *Epilepsia* 1989; 30: 389 – 99.
23. Martínez-Ferri M, Atención integrada a la mujer epiléptica. *Rev Neurol* 2002; 34: 471 - 6.
24. Foldvary-Schaefer N, Tommaso-Falcone MD. Catamenial epilepsy. *Neurology* 2003; 61 (Suppl 2): S2 – 15.
25. Mary L, Zupanc MD. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology* 2006; 66 (Suppl 3): S37 – S45.
26. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006; 66 (Suppl 3): S23 – 8.
27. Pita-Calandre E, Reacciones adversas e interacciones de los fármacos antiepilépticos en la mujer epiléptica. *Rev Neurol* 2002; 34: 466 – 70.

28. Ribacoba-Montero R, Martínez Faedo C, Salas Puig J. Síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico. *Rev Neurol* 2003; 37: 975 – 82.
29. Svalheim S; Taubøll E; Bjørnenak T; Røste LS; Mørland T; Saetre ER. Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances? *Seizure* 2003; 34: 529– 33.
30. Ribacoba-Montero R, Martínez Faedo C, Díaz-Díaz C, Salas Puig J. Remisión de un síndrome de ovario poliquístico asociado a ácido valproico en una mujer epiléptica. *Rev Neurol* 2003; 36: 639 – 42.
31. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in woman with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86; 2950 – 6.
32. Lofgren E, Tapanaine S, Koivunen R, Pakarinen A, Isojarvi J, Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1441 – 6.
33. Herranz J. Farmacología en epilepsia ¿hacia dónde vamos? *Rev Neurol* 2004; 38: 167 – 72.
34. Murialdo G, Galimberti C, Sampaolo P, Copello F, Gianelli M, Gazzero E, Rollero A. Menstrual cycle and ovary alterations, in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 519 – 26.
35. Cole T, Bellizzi M, Flegal K, Dietz W. Establishing a estandar definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000; 320: 1240 – 45.



## ANEXO 1

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México DF, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2007

YO \_\_\_\_\_

(NOMBRE DEL PADRE O TUTOR)

Por medio de la presente acepto que mi hija \_\_\_\_\_ participe en el proyecto de investigación titulado **CARACTERISTICAS DEL PATRON MENSTRUAL EN ADOLESCENTES CON EPILEPSIA** registrado en el Comité Local de Investigación Medica del Hospital de Pediatría CMN SXXI con numero de registro:

Los investigadores me han explicado que las alteraciones menstruales en pacientes con epilepsia son mas frecuentes que en la población general y que hay factores asociados para desarrollar estas alteraciones como los medicamentos antiepilépticos. Se me ha explicado también que no se corre ningún riesgo por ingresar al estudio ya que únicamente se realizará una entrevista y se medirá y pesará a mi hija así como la realización de una medición de desarrollo puberal basada únicamente en observación y teniendo en cuenta que si se encuentran alteraciones en este estudio se canalizará a mi hija al servicio de Ginecología Pediátrica para el inicio de algún tipo de tratamiento.

Entiendo que mi hija, ni yo obtendremos beneficio económico directo de este estudio y que el objetivo de esta participación es únicamente identificar factores asociados a los trastornos menstruales.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que al momento de firmar la presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación, con el conocimiento de que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin que ello signifique que la atención medica que se me proporcione se vea afectada.

Se me ha informado que la participación de mi hija en este estudio es totalmente voluntaria y que puedo retirarla del mismo en cualquier momento en que yo lo desee (aunque ya haya firmado la carta). Además se me ha dicho que la información que se obtenga será confidencial y que el nombre de mi hija o mío nunca se revelaran en las publicaciones o presentación de los resultados.

Firmo la presente junto con el investigador que me informó y dos testigos, conservando una copia.

Firma del padre o tutor \_\_\_\_\_  
Adolescente \_\_\_\_\_

Firma del

Nombre y matricula y firma del  
investigador \_\_\_\_\_

Firma Testigo 1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_

Firma Testigo

## ANEXO II

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### Características del patrón menstrual en adolescentes con epilepsia

PACIENTE NÚMERO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

DX: \_\_\_\_\_

FECHA DE DX: \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO ACTUAL: \_\_\_\_\_

### MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS

MEDICAMENTO	FECHA DE INICIO	DOSIS POR KILO

### ANTECEDENTES GINECOLOGICOS:

TELARCA: \_\_\_\_\_

PUBARCA: \_\_\_\_\_

MENARCA: \_\_\_\_\_

EDAD GINECOLOGICA: (Tiempo entre menarca y la fecha de evaluación):

\_\_\_\_\_

IVSA: \_\_\_\_\_

USO DE ANTICONCEPTIVOS: \_\_\_\_\_

NOMBRE Y PERIODO DE USO: \_\_\_\_\_

**FUM:** \_\_\_\_\_

**CICLOS MENSTRUALES: MES I- VI**

**Periodo Intermenstrual: Numero de días:**

CICLOS		NORMAL		ANORMAL	
PERIODICIDAD	<i>Regular = Reg. Irregular= Irreg.</i>	<b>Reg:</b>		<b>Irreg.</b>	
CANTIDAD	<b>Toallas/día</b>				
DURACION	<b>Núm. De días</b>	<b>&lt;8</b>		<b>&gt;8</b>	
DISMENORREA	<b>Dolor menst.</b>	<b>SI</b>		<b>NO</b>	
	<b>Tx. Empleado</b>				

CICLOS		NORMAL		ANORMAL	
PERIODICIDAD	<i>Regular = Reg. Irregular= Irreg.</i>	<b>Reg:</b>		<b>Irreg.</b>	
CANTIDAD	<b>Toallas/día</b>				
DURACION	<b>Núm. De días</b>	<b>&lt;8</b>		<b>&gt;8</b>	
DISMENORREA	<b>Dolor menst.</b>	<b>SI</b>		<b>NO</b>	
	<b>Tx. Empleado</b>				

**Periodo Intermenstrual : Numero de días :**

CICLOS		NORMAL		ANORMAL	
PERIODICIDAD	<i>Regular = Reg. Irregular= Irreg.</i>	<b>Reg:</b>		<b>Irreg.</b>	
CANTIDAD	<b>Toallas/día</b>				
DURACION	<b>Núm. De días</b>	<b>&lt;8</b>		<b>&gt;8</b>	

<b>DISMENORREA</b>	<b>Dolor menst.</b>	<b>SI</b>		<b>NO</b>	
	<b>Tx. Empleado</b>				

**Periodo Intermenstrual: Numero de días:**

<b>CICLOS</b>		<b>NORMAL</b>		<b>ANORMAL</b>	
<b>PERIODICIDAD</b>	<i>Regular = Reg. Irregular= Irreg.</i>	<b>Reg:</b>		<b>Irreg.</b>	
<b>CANTIDAD</b>	<b>Toallas/día</b>				
<b>DURACION</b>	<b>Núm. De días</b>	<b>&lt;8</b>		<b>&gt;8</b>	
<b>DISMENORREA</b>	<b>Dolor menst.</b>	<b>SI</b>		<b>NO</b>	
	<b>Tx. Empleado</b>				

**Periodo Intermenstrual: Numero de días:**

<b>CICLOS</b>		<b>NORMAL</b>		<b>ANORMAL</b>	
<b>PERIODICIDAD</b>	<i>Regular = Reg. Irregular= Irreg.</i>	<b>Reg:</b>		<b>Irreg.</b>	
<b>CANTIDAD</b>	<b>Toallas/día</b>				
<b>DURACION</b>	<b>Núm. De días</b>	<b>&lt;8</b>		<b>&gt;8</b>	
<b>DISMENORREA</b>	<b>Dolor menst.</b>	<b>SI</b>		<b>NO</b>	
	<b>Tx. Empleado</b>				

**Periodo Intermenstrual: Numero de días:**

<b>CICLOS</b>		<b>NORMAL</b>		<b>ANORMAL</b>	
<b>PERIODICIDAD</b>	<i>Regular = Reg. Irregular= Irreg.</i>	<b>Reg:</b>		<b>Irreg.</b>	
<b>CANTIDAD</b>	<b>Toallas/día</b>				
<b>DURACION</b>	<b>Núm. De días</b>	<b>&lt;8</b>		<b>&gt;8</b>	
<b>DISMENORREA</b>	<b>Dolor menst.</b>	<b>SI</b>		<b>NO</b>	



<b>TOALLAS HIGIÉNICAS / DÍA</b>	<b>CANTIDAD DE SANGRADO</b>
<b>1 - 3</b>	SANGRADO ESCASO (+)
<b>4 - 7</b>	SANGRADO MODERADO (++)
<b>&gt;8</b>	SANGRADO ABUNDANTE (+++)

**Cuestionario Aplicado:**      **Madre ( )**      **Paciente ( )**      **Ambas ( )**

**Usted considera que su ciclo menstrual ha sido normal desde su menarca: Sí ( )**      **No ( )**