



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**



**FRECUENCIA DE ALTERACIONES MENSTRUALES EN PACIENTES CON CÁNCER
INFANTIL QUE SE ENCUENTRAN EN PERIODO DE VIGILANCIA**

Tesis para obtener el título de Pediatría:

Dra. Eunice Giselle López Rocha

16 abril 2013

TUTORES

DRA. JUANA SERRET MONTOYA

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASÍS KEEVER

SINODALES

DRA JESIE NALLELY ZURITA CRUZ

DRA JULIA ROCIO HERRERA MARQUEZ

DRA GUADALUPE MIRANDA NOVALES

DR MIGUEL ANGEL PAREDES CUANALO



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES MENSTRUALES EN PACIENTES CON CÁNCER
INFANTIL QUE SE ENCUENTRAN EN PERIODO DE VIGILANCIA**

Tesista:

Dra. Eunice Giselle López Rocha
Email: aeri_05@hotmail.com

Investigador principal:

Dra. Juana Serret Montoya
Jefe del Servicio de Escolares y Adolescentes
Email: juana.serret@imss.gob.mx
Tel. oficina: 56276900 ext. 22501

Investigadores asociados

Dr. Miguel Ángel Villasís Keever
Investigador Titular, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Email: miguel.villasis@imss.gob.mx
Tel. oficina: 56276900 ext. 22501

Dr. Enrique López Aguilar
Jefe del Servicio de Oncología
Email: elopezaguilar@hotmail.com
Tel. oficina: 56276900 ext. 22500

Abril 2013

INDICE

	PAGINA
Resumen	3
Antecedentes.....	4
Justificación	15
Planteamiento del problema.....	16
Objetivos.....	17
Hipótesis.....	18
Material y métodos.....	19
Definición de variables	20
Descripción del estudio	22
Análisis estadístico	24
Aspectos éticos.....	24
Resultados.....	25
Discusión.....	36
Conclusiones	41
Bibliografía.....	42
Anexos.....	45

RESUMEN

TITULO: Frecuencia de alteraciones menstruales en pacientes con cáncer infantil que se encuentran en periodo de vigilancia

AUTORES: Dra. Juana Serret Montoya, Dra. Eunice Giselle López Rocha, Dr. Miguel Ángel Villasís Keever, Dr. Enrique López Aguilar.

INTRODUCCIÓN. Las enfermedades neoplásicas se dividen en tumores sólidos y leucemias, se encuentran entre las primeras causas de muerte en el mundo. Entre la población estadounidense de 1 a 19 años de edad, es la segunda causa de muerte. En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000. Mientras incrementa el número de sobrevivientes pediátricos al cáncer, se observan con mayor frecuencia las secuelas del cáncer en la adolescencia, como las alteraciones del crecimiento y desarrollo, en particular las relacionadas con el desarrollo puberal y la fertilidad. Esto ha sido motivo de diferentes publicaciones donde se describe que una de las principales inquietudes en los pacientes sobrevivientes de cáncer, es la capacidad reproductiva durante su vida adulta posterior al tratamiento antineoplásico. En la literatura existen diferentes estudios sobre las alteraciones menstruales en adolescentes con cáncer; la mayoría están enfocados a la frecuencia y los factores de riesgo asociados. Sin embargo, los estudios son limitados y poco se han enfocado a las adolescentes.

OBJETIVOS: 1) Estimar la frecuencia y tipo de alteraciones menstruales en adolescentes sobrevivientes de cáncer infantil que se encuentran en periodo de vigilancia. 2) Describir las características de la neoplasia y su tratamiento de las adolescentes sobrevivientes de cáncer infantil que presentan alteraciones menstruales.

METODOLOGÍA. Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y prolectivo. Se identificaron a todas las pacientes que cumplían los criterios de selección. Se revisaron expedientes clínicos y se entrevistaron a las pacientes, se entregó calendario menstrual y se tomaron perfil hormonal y ultrasonido pélvico.

RESULTADOS: Se incluyeron 22 pacientes con antecedente de cáncer en vigilancia en el servicio de oncología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Siglo XXI entre 16 y 11 años. La edad al diagnóstico fue entre 2 y 14 años con una mediana 9 años 5 meses. El 45% presentó alteraciones menstruales; de las cuales 20% cursan con amenorrea primaria, 30% con amenorrea secundaria, 30% con polimenorrea, y 20% con opsomenorrea. De las pacientes con polimenorrea 2 presentan disfunción ovárica y 1 un quiste simple de ovario, de las que presentaron opsomenorrea 1 con SOP y 1 con hipotiroidismo primario, de las de amenorrea primaria 2 con falla ovárica y 1 con panhipopituitarismo y de las de amenorrea secundaria 2 con falla ovárica y una con disfunción ovárica. De las 4 pacientes con falla ovárica, 2 se encuentran con terapia de reemplazo hormonal, 1 presentó menstruación al término del estudio sin requerir dicha terapia y otra se encuentra en protocolo de estudio para síndrome antifosfolipidos por lo que no se le ha iniciado tratamiento.

CONCLUSIONES:

La frecuencia de alteraciones menstruales en pacientes con antecedente de cáncer infantil en periodo de vigilancia es del 45%. La amenorrea secundaria y polimenorrea fueron la alteración menstrual más frecuente. Se encontró falla gonadal en el 18% de las pacientes. Las pacientes que presentaron alteraciones menstruales recibieron tratamiento con agentes alquilantes más radioterapia a cráneo, en mayor proporción que las que no presentaron alteraciones menstruales.

ANTECEDENTES

El ciclo menstrual es el periodo comprendido entre el comienzo de una menstruación y el inicio de la siguiente. Su duración promedio es de 28 días y se divide en dos periodos; la fase folicular habitualmente del día 1 al 14, y la fase lútea del día 15 al 28. Entre las dos fases se produce la ovulación. En general, la duración del sangrado menstrual es de 2 a 7 días, y en cada menstruación se eliminan entre 50 y 80 ml de sangre (3 a 6 toallas).¹

La causa de las alteraciones menstruales radica en algún componente del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, pues su integridad funcional es responsable del ritmo menstrual normal. Por ejemplo, la fisiopatología de los trastornos del ritmo en la adolescencia está relacionada con la maduración del folículo, la ovulación, la función y duración del cuerpo lúteo.¹

Las alteraciones del ciclo menstrual se clasifican de la siguiente manera:

- Alteraciones del ritmo: polimenorrea, oligomenorrea, amenorrea primaria y secundaria
- Alteraciones de la cantidad: hipermenorrea e hipomenorrea
- Alteraciones de la duración: metrorragia, menorragia, menometrorragia

Las alteraciones menstruales son frecuentes durante los primeros años, posterior a la menarca. Su prevalencia en población adolescente (10-19 años) se considera más elevada que en mujeres adultas debido a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. La probabilidad de cursar con ciclos anovulatorios varía entre un 43 y un 60% entre adolescentes de 12-17 años. Se ha observado que del 55 al 82% de los ciclos menstruales son anovulatorios en los primeros dos años de la menarca pero para el cuarto y quinto año solo 20% de los ciclos son anovulatorios.²

Por otro lado, los trastornos menstruales también se pueden clasificar de acuerdo con la causa, como se menciona a continuación:

1. Causas hipotálamo-hipofisiarias:

Como se comentó, la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico es una de las causas más frecuentes de trastornos del ciclo en la adolescencia. Dentro de este grupo, también se encuentran los trastornos de la conducta alimentaria, la pérdida de peso y el sobreentrenamiento físico pueden producir trastornos del ciclo menstrual. Tumores, como el craneofaringioma, pueden asociarse a una alteración en la secreción de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH). Las pacientes con adenomas productores de prolactina (prolactinomas) se manifiestan por oligomenorrea o amenorrea secundaria, ya que las concentraciones elevadas de prolactina producen una supresión en el patrón de secreción de gonadotropinas.¹

2. Causas ováricas :

Las causas ováricas incluyen al síndrome de ovarios poliquísticos que afecta al 5% de las mujeres en edad reproductiva. En el cual, la principal alteración es el hiperandrogenismo. El 70% de las adolescentes con síndrome de ovarios poliquísticos presentan irregularidades menstruales.³

Otra entidad en este grupo es la falla ovárica prematura, que se define como amenorrea primaria o secundaria con hipoestrogenismo y niveles elevados de gonadotropinas (niveles de FSH > 40 UI/L obtenidos en dos ocasiones con un intervalo de un mes en una mujer de edad menor a los 40 años). Esta condición puede estar relacionada a síndromes genéticos (como el síndrome de Turner), o ser secundaria a radioterapia o quimioterapia.⁴ En la insuficiencia ovárica, se agotan los folículos del ovario y por tanto es incapaz de producir hormonas femeninas, como el estradiol y otras. La disminución de los niveles de estradiol aumenta la producción de FSH y LH por la glándula pituitaria. Este perfil se observa en las mujeres en la menopausia natural y es también observado en la falla ovárica prematura inducida por quimioterapia. La falla ovárica prematura secundaria a quimioterapia se define como amenorrea por más de 12 meses, posterior a la quimioterapia, con niveles de FSH > 30UI/L y estradiol < 20 ng/ml).⁵

3. Causas uterinas:

Dentro del grupo, en adolescentes las causas alteraciones menstruales principalmente son las malformaciones del aparato genital, como alteraciones de la permeabilidad de

los conductos de Müller, (imperforación del himen, obstrucción del canal vaginal o del cuello uterino) que producen acumulación de sangre en la vagina, útero y/o trompas.¹

4. Asociados a enfermedades crónicas o sistémicas:

Se conoce que cualquier enfermedad crónica (por ejemplo, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus tipo 1 y 2, artritis reumatoide, cáncer) puede producir trastornos del ciclo menstrual pero lo más frecuente es oligomenorrea o amenorrea primaria y secundaria, lo cual ocurre por la misma enfermedad o asociada al tratamiento utilizado. En general, estas pacientes presentan descenso de los niveles de gonadotrofinas.¹

El cáncer en la edad pediátrica

Entre la población estadounidense de 1 a 19 años de edad, es la segunda causa de muerte, sólo superada por los accidentes. En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000.⁶ Servando Juárez y colaboradores realizaron un estudio, donde se estimó la frecuencia de las neoplasias malignas en población de niños en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Se incluyeron casos atendidos entre el primero de enero de 1996 al 31 de diciembre del 2001. En orden de frecuencia, de un total de 1,702 casos de neoplasias malignas, se describe que la leucemia correspondió al grupo más numeroso, con 784 casos (46.1%), seguido de tumores del sistema nervioso central 197 (11.6%), linfomas 194 casos (11.4%), tumores de células germinales 110 casos (6.5%) y de tumores de óseos con 97 casos (5.7%).⁶

Los protocolos de tratamiento en la mayoría de los tumores pediátricos se basan en la administración simultánea de múltiples citostáticos, con distintos mecanismos de acción a la máxima dosis tolerada, lo que se conoce como quimioterapia combinada. En comparación con las pautas de tratamiento basadas en la administración de un único fármaco, la combinación de distintas drogas ha permitido aumentar el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión de su enfermedad y prolongar la duración de la misma. El objetivo de la administración secuencial de varios quimioterápicos es vencer la resistencia de las células tumorales a los fármacos aislados, resistencia que se ha observado hasta en un 50% de los tumores recién diagnosticados. Resulta difícil predecir si un determinado tumor responderá a un citostático específico; por ello, la

asociación de varios fármacos aumenta las probabilidades de respuesta tumoral, retrasando la aparición de resistencias adquiridas a quimioterápicos. Los fármacos seleccionados deben presentar actividad individual frente al tumor específico, escasa superposición de efectos tóxicos y actividad sinérgica o aditiva, es decir, que no presenten resistencias cruzadas. Dentro de los medicamentos utilizados en el cáncer infantil se encuentran: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de la Vinca, antibióticos tumorales, así como el cisplatino y sus derivados.⁷

La radioterapia constituye un procedimiento terapéutico de gran eficacia en el tratamiento del cáncer en todos los grupos de edad. No obstante, su aplicación en la infancia requiere una especial atención, debido a sus potenciales efectos sobre el crecimiento y desarrollo y el riesgo de segundos tumores a largo plazo. En los últimos años, se han producido importantes avances en el empleo de esta modalidad terapéutica, que permiten radiar de forma precisa el tumor, disminuyendo los daños a los tejidos periféricos. Las dosis de radiación empleadas y la forma de administración dependen de la edad del paciente, la localización, el tipo y la radiosensibilidad del tumor.⁸

Alteraciones secundarias a tratamiento oncológico de la función gonadal

La terapia moderna para las enfermedades malignas ha prolongado el intervalo libre de enfermedad y ha aumentado el rango de curación. Sin embargo, mientras se incrementa el número de sobrevivientes pediátricos al cáncer, se observan con mayor frecuencia las secuelas del cáncer en la adolescencia, como las alteraciones del crecimiento y desarrollo, en particular las relacionadas con el desarrollo puberal y la fertilidad. Esto ha sido motivo de diferentes publicaciones donde se describe que una de las principales inquietudes en los pacientes sobrevivientes de cáncer es la capacidad reproductiva durante su vida adulta posterior al tratamiento antineoplásico. Michel G y col., en el 2008, realizaron un estudio para determinar las necesidades de salud que presentaba una cohorte de sobrevivientes al cáncer. Se reporta que los principales efectos tardíos fueron la dificultad para tener hijos, el daño a ovarios y testículos, así como problemas tiroideos, de depresión, la funcionalidad sexual. Con

estos resultados se consideró importante evaluar la posible falla en la función gonadal como parte del manejo integral de este grupo de pacientes.⁹

La terapia para cáncer puede afectar de manera adversa la función gonadal, tanto la producción de hormonas como la viabilidad de células germinales. Los predictores de los efectos a largo plazo incluyen el sexo del paciente, el tipo de terapia (radiación o quimioterapia), la dosis y duración de terapia, así como la edad y madurez sexual del paciente en el momento de recibir el tratamiento.^{10,26}

Los alquilantes son los agentes quimioterápicos que con más frecuencia se asocian al daño gonadal.^{11,26} Debido a que estos fármacos no necesitan la proliferación celular para sus efectos citotóxicos, pueden destruir los ovocitos en reposo y posiblemente las células pregranulosas de los folículos primordiales. Por otro lado, aunque existen pocos datos sobre el efecto del metotrexate en la función gonadal, no se han descrito efectos adversos sobre el ovario. Para algunos medicamentos, como la ciclofosfamida, existe una correlación directa entre la dosis y el desarrollo de insuficiencia ovárica, aunque el efecto en cuanto a la duración del tratamiento no es bien conocido. Algunos autores consideran que la ciclofosfamida y citarabina (ara-c) son drogas antileucémicas que más perjudican la función ovárica.^{11,12} El grado de daño gonadal depende del tipo y dosis total de quimioterapia que se usa, así como el lugar y la dosis que recibieron de radioterapia.¹¹

En cuanto a la radiación se sabe que los ovocitos son muy sensibles a la radiación. La edad de la paciente y el grado, tipo y horario de irradiación son los factores pronósticos principales para el desarrollo de la insuficiencia ovárica. Se conoce que una dosis única es más destructiva para los ovocitos que las fraccionadas, y que la radiación a pelvis y abdomen son las que se acompañan de mayor riesgo, aunque la radiación dispersa puede causar daños importantes, incluso cuando los ovarios no están dentro del campo de radiación.¹¹ Con el envejecimiento normal, los vasos ováricos generan de forma espontánea esclerosis y proliferación miointimal hasta el punto de oclusión de la luz del vaso. La lesión por radiación acelera este proceso de daño a los vasos pequeños, como efectos tardíos la organización de trombos o masas de fibrina alrededor de histiocitos espumosos en la íntima de los vasos pequeños.¹¹

Para contrarrestar el efecto de la radioterapia, en la actualidad una práctica común en mujeres jóvenes es la colocación de los ovarios fuera del campo de la radiación (ooforopexia) para disminuir su exposición a los efectos del daño de la radiación ionizante y con esto prevenir las secuelas a largo plazo de falla ovárica.⁷

También en años recientes se han descrito medidas preventivas para reducir el daño inducido por quimioterapia. La premisa básica es la supresión gonadal artificial que puede hacer que la gónada resista los efectos deletreos de la terapia con radiación y quimioterapia. De esta forma se ha demostrado cierto éxito para preservar la función reproductiva mediante la supresión de la actividad con anticonceptivos orales. También los agonistas de la GnRH (leuprolide) y progesterona han mostrado protección a la gónada de los efectos negativos de la ciclofosfamida, la idea principal con esta conducta es la reducción del número de células vulnerables en mitosis y crear, temporalmente, un estado prepuberal en las mujeres antes y durante la quimioterapia.⁹

Frecuencia de alteraciones menstruales en adolescentes con cáncer infantil

En la literatura existen diferentes estudios sobre las alteraciones menstruales en adolescentes con cáncer; la mayoría están enfocados a la frecuencia y los factores de riesgo asociados; en algunos se ha observado que el estado prepuberal al momento del diagnóstico y tratamiento ofrece alguna protección al daño gonadal. Sin embargo, los estudios son limitados y poco se han enfocado a las adolescentes, como se muestra a continuación:

Shalet y col. en Inglaterra en el año 1976 realizaron un estudio para valorar la función ovárica en pacientes tratadas de un tumor abdominal durante la infancia. Se estudiaron 18 pacientes; la edad al diagnóstico fue desde 1 año hasta 13 años, mientras que la edad al momento del estudio fue de 9 a 33 años. Trece pacientes tenían diagnóstico de nefroblastoma, 3 de neuroblastoma, 1 de rabdomiosarcoma vesical y 1 de enfermedad retículo endotelial de histología incierta. Las 18 pacientes tuvieron cirugía abdominal y a 7 se les administró quimioterapia. Solo 2 se encontraban recibiendo tratamiento con agentes citotóxicos al momento del estudio. La dosis de radiación abdominal en las 18 pacientes varió de 2000-3000 rads por 25-44 días. En 16 casos a todo el abdomen, incluyendo la pelvis y en dos pacientes, la zona de radiación fue restringida hasta el

promontorio del sacro. También se analizaron los niveles de FSH, LH y estradiol. En los resultados se observó que 12/18 pacientes para la edad de 13 años no habían presentado menstruación. Dos pacientes habían menstruado antes de inicio del tratamiento antineoplásico pero presentaron amenorrea dentro de los dos primeros meses después haber completado la radiación abdominal. Los niveles de FSH y LH fueron considerablemente altos en estas 12 pacientes. La combinación de niveles de gonadotropinas elevados con niveles séricos de estradiol bajos confirmó el diagnóstico de falla ovárica. Los autores consideraron que la posible causa de la falla ovárica fue la radiación abdominal asociado a quimioterapia.¹³

Stillman y col., en 1981, revisaron a 182 niñas sobrevivientes de cáncer infantil, 22 pacientes (12%) presentaron falla ovárica aguda. La falla ovárica aguda se encontró en 17/25 pacientes (68%) que habían tenido ambos ovarios dentro del campo de radioterapia, en 5/35 pacientes (14%) en quienes los ovarios estaban en el borde del campo de tratamiento y en ninguna de 122 pacientes con uno o ambos ovarios fuera del campo de tratamiento. La probabilidad de falla ovárica aguda fue más alta en pacientes con ambos ovarios en el campo de radiación (OR19.7; IC95%, 5.3 a 72.8). En el análisis multivariado al considerar el tipo de tumor, edad al diagnóstico, duración del seguimiento, cirugía de tumor abdominal, radioterapia abdominal, número de agentes quimioterapéuticos administrados, así como la dosis acumulada de drogas reveló que la localización de los ovarios con relación al campo de radioterapia fue el único factor de riesgo asociado a falla ovárica aguda.¹¹

Whitehead y col. en 1993 estudiaron la función ovárica en 44 mujeres quienes habían recibido previamente quimioterapia para enfermedad de Hodgkin. La edad media al tratamiento fue de 23 años de edad, y el periodo entre el término del tratamiento de cáncer y el estudio fue de 6 meses a 10 años (promedio 30 meses). 17 mujeres mantuvieron menstruación regular; 10, oligomenorrea y 17 pacientes se detectó amenorrea. En estas últimas, su edad fue mayor en el momento de recibir el tratamiento antineoplásico (promedio 30 años), que las que mantuvieron una menstruación regular (promedio 22 años) o desarrollaron oligomenorrea (promedio 23 años). Todas las pacientes mayores de 36 años de edad al inicio del tratamiento dejaron de menstruar durante la quimioterapia. La causa de la irregularidad fue el daño inducido

por la quimioterapia que se caracterizó por altos niveles séricos de gonadotropinas y bajas concentraciones de estradiol sérico.¹⁴

Por otro lado, en 1998 Chiarelli y col. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en Toronto, Canadá para determinar el riesgo de menopausia prematura en mujeres sobrevivientes de cáncer infantil, quienes habían recibido radiación abdomino-pélvica o quimioterapia con agentes alquilantes; este grupo se comparó con pacientes que solamente fueron tratadas con cirugía. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico histológico confirmado de alguna malignidad antes de los 20 años de edad, sobrevivientes por al menos cinco años después del diagnóstico y con más de 18 años de edad al momento del estudio. Fueron 1,581 mujeres en quienes se identificó el tipo de neoplasia y edad al momento del tratamiento, así como sitio de cirugía, dosis de radiación y el tipo de quimioterapia. Las pacientes se clasificaron dentro de cinco grupos de tratamiento: cirugía, quimioterapia con agentes alquilantes, radiación abdomino-pélvica, agentes alquilantes más radiación abdomino-pélvica y otros tratamientos. En el momento de la evaluación las sobrevivientes tenían entre 18 y 28 años de edad, 63 (4%) tuvieron menopausia desde que completaron su terapia para el cáncer, en promedio a la edad de 24 años. Se determinó que el riesgo de presentar menopausia prematura en mujeres que recibieron radiación abdomino-pelvica y quimioterapia con agentes alquilantes fue de RR 2.58; IC 95%, 1.14 - 5.80, pero fue mayor cuando el diagnóstico fue después de la pubertad (RR 3.23; IC 95% 1.33 - 7.82). Mientras que no hubo riesgo de menopausia prematura en las mujeres tratadas con quimioterapia con agentes alquilantes o en las mujeres diagnosticadas antes de la pubertad, independientemente del tipo de tratamiento recibido.¹⁵

En 1999, Meirrow y col. realizaron un estudio prospectivo de cohorte, donde se evaluó la frecuencia de falla ovárica en pacientes jóvenes con cáncer después del tratamiento de quimioterapia, tomando en cuenta la edad de las pacientes, protocolo de tratamiento y tipo de enfermedad. Las pacientes elegidas para el estudio tenían ciclos menstruales regulares antes del tratamiento antineoplásico. La evaluación incluyó niveles de gonadotropinas. Se estudiaron 168 pacientes de 11 a 44 años de edad, quienes fueron tratadas con quimioterapia convencional; del total, 47 tuvieron diagnóstico de leucemia mielocítica aguda (LMA), 36 linfoma no Hodgkin, 47 enfermedad de Hodgkin y 38

cáncer de mama. La frecuencia de falla ovárica para todo el grupo fue de 34%, siendo de 15% para las pacientes con LMA, de 44% en las pacientes con linfoma no Hodgkin, de 32% con enfermedad de Hodgkin, y de 50% en las pacientes con cáncer de mama. Los factores que se asociaron con la falla ovárica fueron: el uso de agentes alquilantes (OR = 3.98), de cisplatino (OR = 1.77) y la mayor edad al momento del tratamiento ($p = 0.0001$).¹⁶

En Alemania, Behringer y col. entre 1994 y 1998 realizaron un estudio para determinar el estado menstrual después de la terapia en pacientes con enfermedad de Hodgkin. Se realizó una encuesta para evaluar el estado menstrual después del tratamiento en 405 mujeres entre 15 y 75 años de edad. Se definió como amenorrea el no haber presentado sangrado menstrual después de la terapia. Asimismo se evaluaron los siguientes factores asociados con el desarrollo de amenorrea: edad, tipo de tratamiento antineoplásico y el uso de anticonceptivos orales durante la quimioterapia. En los resultados se describe que después de una mediana de seguimiento de 3.2 años, el 51.4% de las mujeres que recibieron 8 ciclos de dosis bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona (BEACOPP) tuvieron amenorrea continua. La amenorrea fue significativamente más frecuente después de dosis escalada de BEACOPP comparada con el esquema doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina o con la dosis estándar de BEACOPP ($p = 0.0066$). La amenorrea después de la terapia fue más pronunciada en mujeres con estadios avanzados del linfoma Hodgkin ($p < 0.0001$), en mujeres de más de 30 años al inicio del tratamiento ($p = 0.0065$) y mujeres quienes no ingirieron anticonceptivos orales durante la quimioterapia ($p = 0.0002$).¹⁷

Por otro lado, con respecto a la menopausia prematura, Green y Sklar estudiaron a 2,819 sobrevivientes de cáncer en la infancia con más de 18 años de edad, las cuales se compararon con un grupo control de 1,065 hermanas de las participantes. Un total de 126 sobrevivientes al cáncer y 33 del grupo control desarrollaron menopausia prematura. De estas últimas, 61 pacientes (48%) y 31 del grupo control (94%) tuvieron menopausia inducida quirúrgicamente. Los factores de riesgo para presentar menopausia prematura incluyeron edad al momento del tratamiento, exposición a dosis incrementadas de radiación a los ovarios, mayor número y de dosis de agentes

alquilantes utilizados y tener diagnóstico de enfermedad de Hodgkin. Para las sobrevivientes que recibieron agentes alquilantes más radiación abdomino-pélvica, la incidencia acumulada de menopausia prematura fue cercana al 30%.^{18,26}

Chemaitilly y colaboradores, hicieron una cohorte retrospectiva, para evaluar los factores relacionados con falla ovárica aguda. De un total de 3,390 sobrevivientes de cáncer infantil (con 5 años o más de supervivencia), en 26 centros médicos de EEUU y Canadá, entre el periodo de 1970 y 1986. Las participantes fueron mayores de 18 años (menores de 21 años al diagnóstico). Dependiendo de la extensión del daño ovárico, se clasificaron dos formas de falla ovárica prematura. Las sobrevivientes que perdieron la función ovárica durante la terapia para cáncer o poco después se clasificaron con falla ovárica aguda; mientras que las sobrevivientes que conservaron la función ovárica después de completar el tratamiento para cáncer y que experimentaron menopausia a la edad de < 40 años se clasificaron como menopausia temprana. Del total de pacientes, 215 casos (6.3%) desarrollaron falla ovárica aguda. Los factores asociados para presentar falla ovárica aguda fueron una edad mayor al momento del diagnóstico, el diagnóstico de linfoma Hodgkin o haber recibido radioterapia abdominal o pélvica. De las sobrevivientes con esta condición, 116 (54%) habían recibido al menos 100 Gy de irradiación de ovario. En el análisis de regresión logística, los factores de riesgo independientes para la falla ovárica aguda fueron: las mayores dosis de radiación a ovarios, la exposición a la procarbazona, y la exposición a ciclofosfamida entre los 13 y 20 años de edad.¹⁹

De este mismo estudio se deriva otro realizado por Armstrong en 1994 donde se analizaron 14,000 pacientes con diagnóstico de leucemias, tumores de SNC, linfoma Hodgkin y no Hodgkin, tumores renales, neuroblastoma sarcomas de tejidos blandos y tumores óseos. Se evaluaron 235 mujeres sobrevivientes de tumores del SNC y más 1.000 controles hermanas de las pacientes. Las sobrevivientes de tumores del SNC fueron más propensas a tener menarca antes de los diez años en comparación con sus hermanas (11,9% vs 1,0%). De las 138 sobrevivientes que recibieron RT al eje hipotalamo-hipofisis, 20 (14,5%) tuvieron comienzo de la menarquia antes de los 10, frente al 4,3% de las que no recibieron RT. Una Edad \leq 4 años al momento del diagnóstico se asoció con un mayor riesgo (OR = 4,0, IC del 95%

IC = 1,7 a 10,0) de menarca temprana. Además, las sobrevivientes de tumores del SNC fueron más propensas que las hermanas a la aparición de la menarquia después de los 16 años (10,6% vs 1,9%) (OR = 6,6, IC 95% = 3,4-11,4). Las dosis de RT al eje hipotálamo-hipófisis >50 Gy (OR = 9,0, IC 95%: 2,3-59,5) y RT espinal confiere un aumento del riesgo de la menarquia tardía, al igual que la edad avanzada (> 10 años) en el momento del diagnóstico (OR = 3,0, IC 95% 1,3-7,0).^{20, 26}

Abordaje diagnóstico de las adolescentes con trastornos menstruales

El abordaje para el estudio de los trastornos menstruales requiere del análisis de la historia clínica que incluye la secuencia, la edad de inicio y la progresión del desarrollo puberal. Se debe conocer la edad de la menarca y el comportamiento del patrón menstrual.^{21, 24} Con el propósito de conocer con precisión la magnitud de las alteraciones menstruales, debe documentarse mediante el registro de la menstruación en un calendario en el que se describa el intervalo, la duración y la cantidad de, al menos, los tres últimos ciclos menstruales. En la exploración física; el peso y la talla son necesarios para determinar el estado de nutrición de la paciente, es importante que en la exploración física se incluyan los aspectos neurológicos, la búsqueda de signos de posibles endocrinopatías, así como la búsqueda intencionada de sangrado en otros sitios o de visceromegalias.²² Asimismo, siempre se debe evaluar la etapa del desarrollo puberal, tanto mamario como púbico, con la escala de Tanner.²³ En el escrutinio de las alteraciones menstruales se recomienda la realización de estudios de laboratorio, en particular sobre los niveles séricos de hormonas, como la FSH, LH, prolactina, estradiol y TSH; así como la realización de ultrasonografía, tomografía o resonancia magnética de ovarios, útero y de anexos.²⁴

JUSTIFICACIÓN

Actualmente existe una prevalencia de cáncer infantil en 1 por cada 600 niños y 1 por cada 300 adolescentes, las estimaciones sugieren que 1 de cada 450 adolescentes y adultos jóvenes es un sobreviviente a largo plazo de cáncer infantil. Lo anterior, es gracias a que la terapia moderna para las enfermedades malignas ha prolongado el intervalo libre de enfermedad y ha aumentado la frecuencia de supervivencia. Sin embargo, mientras al incrementar el número de sobrevivientes pediátricos al cáncer, las secuelas del tratamiento del cáncer deben ser consideradas en la adolescencia; en particular, entre las pacientes del sexo femenino se pueden encontrar alteraciones menstruales, problemas de fertilidad, talla baja o trastornos del estado de nutrición.¹ Los predictores de estos efectos a largo plazo incluyen el tipo de terapia (radiación o quimioterapia), la dosis y duración de terapia y, en menor grado, la edad y madurez sexual del paciente.^{1,8}

En este contexto, conviene mencionar que en la actualidad uno de los temas que más preocupan a los sobrevivientes de cáncer infantil, siendo ya adultos jóvenes, es el impacto que tiene la enfermedad y su tratamiento sobre la función reproductiva y las consecuencias para la salud de su descendencia.⁹ Por lo que es necesario el estudio integral de este grupo de pacientes para determinar si presentan alteraciones menstruales, donde además de determinar la posibilidad de disfunción gonadal, se incluyan alteraciones en el estado de nutrición, otros problemas endócrinos (como el hipotiroidismo, hiperprolactinemia, o síndrome metabólico) o anatómicos.

Los resultados de este estudio nos permitirá conocer tanto la frecuencia como el tipo de alteraciones menstruales que tienen las adolescentes con cáncer infantil que se encuentran en vigilancia después la finalización del tratamiento, a fin de, como parte de su atención integral, de brindarles una orientación sobre estos aspectos y, en su caso, alguna terapia específica. En el futuro, con los hallazgos del estudio permitirán a los médicos encargados de estos pacientes establecer posibles modificaciones al tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, el cáncer es una de las causas más comunes de morbilidad y mortalidad, anualmente se registran en todo el mundo más de 10 millones de nuevos casos de cáncer y más de 6 millones de defunciones por esta enfermedad.⁶

Desde hace varios años se conoce que la terapia para cáncer puede afectar de manera adversa la función gonadal, tanto la producción de hormonas como la viabilidad de células germinales. La toxicidad gonadal por la quimioterapia o radioterapia es una de las secuelas a largo plazo que más importa a los jóvenes sobrevivientes de cáncer en la edad reproductiva, por las implicaciones en su fertilidad.^{25,26}

Los estudios realizados hasta el momento sobre los trastornos menstruales en adolescentes sobreviviente de cáncer, en general, se han realizado en pacientes adultos y hasta el momento no se han publicado estudios en población latinoamericana. Por lo anterior, parece conveniente llevar a cabo un estudio donde se pueda determinar las condiciones actuales de estas adolescentes en cuanto a su patrón menstrual, donde se incluyan los estudios de laboratorio y gabinete apropiados en caso de la detección de trastornos menstruales.

De esta forma las preguntas de investigación son:

1. ¿Cuál es la frecuencia y tipo de las alteraciones menstruales que presentan las adolescentes con cáncer infantil que recibieron quimioterapia o radioterapia que se encuentran en el periodo de vigilancia?
2. ¿Cuál es el tipo de neoplasia y su tratamiento de las adolescentes sobrevivientes de cáncer infantil que se encuentran en vigilancia y que presentan alteraciones menstruales?

OBJETIVOS

1. Estimar la frecuencia de las alteraciones menstruales en adolescentes sobrevivientes de cáncer infantil que se encuentran en periodo de vigilancia, atendidas en la UMAE Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.
2. Describir el tipo de alteraciones menstruales en adolescentes con cáncer infantil que se encuentran en periodo de vigilancia.
3. Describir el tipo de neoplasia y su tratamiento de las adolescentes con cáncer infantil que se encuentran en periodo de vigilancia y que presentan alteraciones menstruales.

HIPOTESIS

1. La frecuencia de alteraciones menstruales en adolescentes que han recibido tratamiento para cáncer y que actualmente se encuentran en periodo de vigilancia es de aproximadamente de 30%.
2. La oligomenorrea y amenorrea son las alteraciones menstruales más frecuentes en las adolescentes sobrevivientes de cáncer infantil.
3. La mayoría de las adolescentes con antecedente de cáncer infantil y que presentan alteraciones tienen el antecedente de tratamiento con quimioterapia con agentes alquilantes, haber recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia durante o posterior a la etapa puberal, y el tratamiento con radioterapia en región abdomino-pélvica.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar donde se realizó el estudio. Servicios de Oncología, y Ginecología Pediátrica del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño del estudio. Observacional, transversal, descriptivo y prolectivo.

Universo de trabajo. Pacientes del sexo femenino con antecedente de cáncer infantil que se encontraban en periodo de vigilancia en la consulta de oncología.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes del sexo femenino.
- Pacientes con estadio de Tanner III mamario.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad oncológica, tales como, tumores del SNC, linfomas, tumores ováricos, tumores renales, tumores óseos, etc.
- Pacientes que se encontraban en periodo de vigilancia, es decir, que tengan cuando menos tres meses de haber suspendido de manera electiva su tratamiento oncológico programado con quimioterapia o radioterapia.
- Pacientes que estaban en seguimiento en la consulta externa del servicio de Oncología.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.
- Pacientes con datos incompletos.

Tamaño de muestra:

Se incluyeron a todas las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión que se encontraban en vigilancia en el servicio de Oncología. El muestreo fue de casos consecutivos.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES	ESCALA DE MEDICION
Edad actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la captación de la paciente.	Demográfica	Años y meses	Cuantitativa discreta
Estado de nutrición	Se considerará de acuerdo con la percentila del índice de masa corporal, con la fórmula peso/talla ²	Independiente	Buen estado de nutrición (IMC perc. 3 – 84) Desnutrición (IMC < per. 3) Sobrepeso (IMC perc. 85 – 94) Obesidad (IMC > perc. 95)	Cualitativa ordinal
Estadio de Tanner mamario	De acuerdo con los hallazgos de la exploración de mamas		Tanner III Tanner IV Tanner V	Ordinal
Alteraciones menstruales	Alteración en el ciclo menstrual normal ya sea por modificaciones en el ritmo, cantidad o duración de la menstruación <u>Frecuencia</u> : normal 21 a 45 días <u>Cantidad</u> : normal 50 a 120 ml <u>Duración</u> : normal de 2 a 7 días	Dependiente	Con y sin alteraciones menstruales	Cualitativa nominal
Tipo de alteración menstrual	<u>Variación del ciclo menstrual</u> . 1. Cuando la frecuencia es menor a 21 días o mayor a 45 días. 2. Cuando la cantidad es menor a 50ml o mayor a 120ml. 3. Cuando la duración es menor a 2 días o mayor a 7 días. ²¹	Dependiente	a) metrorragia o menorragia b) hipomenorrea o hipermenorrea c) amenorrea, oligomenorrea o polimenorrea	Cualitativa nominal
Tipo de tumor	Diagnóstico oncológico: tumor sólido	Independiente	<u>Tumor sólido</u> : tumores del SNC, óseos, hepáticos, renales, de tejidos blandos, de células germinales, linfomas, etc.)	Cualitativa Nominal
Edad al inicio del tratamiento oncológico	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento del diagnóstico de cáncer	Independiente	Años y meses	Cuantitativa discreta
Momento del tratamiento oncológico de acuerdo con la pubertad	Estadio de Tanner en el momento del tratamiento antineoplásico para determinar si ya se inició la pubertad	Independiente	Al momento de diagnóstico oncológico: - Datos de desarrollo puberal: Tanner II a V. - Sin pubertad: Tanner I.	Cualitativa nominal
Tipo de tratamiento oncológico	De acuerdo con los esquemas de tratamiento, tipo de tratamiento que recibió la paciente	Independiente	- Quimioterapia - Radioterapia - Quimioterapia más	Cualitativa nominal

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES	ESCALA DE MEDICION
recibido			radioterapia	
Tipo de quimioterapia utilizada	Grupo de medicamentos quimioterapéuticos que fueron utilizados	Independiente	- <u>Agentes alquilantes:</u> <u>ciclofosfamida</u> <u>ifosfamida.</u> - <u>Antimetabolitos:</u> <u>metrotexate:</u> - <u>Antraciclinas</u> - <u>Otros</u> ¹²	Cualitativa Nominal
Tiempo recibido de quimioterapia	Tiempo transcurrido desde la primera dosis de quimioterapia hasta el último ciclo de tratamiento	Independiente	Años y meses	Cuantitativa discreta
Sitio de aplicación de radioterapia	Región corporal donde se aplicó la radiación	Independiente	- Región craneal, torácica, abdominal, pélvica o extremidades	Cualitativa nominal
Diagnóstico nosológico de las alteraciones menstruales	Alteración hormonal de acuerdo con la determinación o medición de los niveles plasmáticos de hormonas que intervienen en el funcionamiento ovárico, o bien, presencia de alteración anatómica diagnosticada por un método de imagen (USG o RMN). ²⁵	Dependiente	- <u>Síndrome ovarios poliquísticos:</u> elevación de andrógenos, LH, supresión de FSH, relación 3/1. ²² - <u>Falla ovárica aguda:</u> FSH > 30u/l y estradiol < 20 ng/ml ²² - <u>Menopausia prematura:</u> FSH > LH elevadas ²² - <u>Hiperprolactinemia</u> ²¹ - <u>Hipotiroidismo:</u> TSH elevada, disminución de T4 y T3 ²¹ - <u>Anatómica:</u> -Himen imperforado, ausencia de útero o vagina, tabique uterino o vaginal - Hemorragia uterino disfuncional: menstruación irregular y/o profusa que no es causada por enfermedad estructural o sistémica. La causa más frecuente es la anovulación. ²²	Cualitativa nominal

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Previo al inicio del Protocolo éste fue aceptado por el Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Las pacientes que fueron seleccionadas para el estudio se identificaron a partir de los casos que se encontraban en seguimiento en la consulta externa del servicio de Oncología
- De acuerdo con lo descrito en el expediente clínico, se determinó si cumplían con los criterios de selección. A quienes cumplían con los criterios, se les invitó a los padres a participar el estudio. Al aceptar participar en el estudio, se le solicitó de manera verbal tanto a los padres como a las pacientes su consentimiento informado
- Una vez que aceptaron participar, a las pacientes se le realizó un examen físico para obtener el peso, la talla, así la identificación de los caracteres sexuales para determinar el estado de desarrollo puberal de acuerdo con la escala de Tanner (Anexo 1). También se buscaron datos de hiperandrogenismo (como hirsutismo y virilización) de acuerdo con la escala de Ferriman y Gallwey (Anexo 2).
- En aquellas pacientes que se detectó con Tanner mamario III, se interrogó para conocer el momento del inicio de la aparición de la telarca, pubarca o menarca. En estas últimas se preguntó sobre la frecuencia, cantidad y periodicidad de sus periodos menstruales.
- A las pacientes que fueron incluidas en el estudio se les dio un calendario (Anexo 3) para que se registrara durante los siguientes 6 meses las características de sus periodos menstruales (de acuerdo al ritmo, frecuencia y duración del ciclo menstrual), a fin de documentar con precisión si hay trastornos menstruales.
- En todas las pacientes se les tomó una muestra sanguínea de 5 mL para medir los niveles séricos de LH, FSH, estrógenos, progesterona, TSH, T3 y T4. Asimismo, se enviaron para la realización de USG pélvico para descartar la presencia de un problema anatómico.
- De acuerdo con los resultados de los estudios de laboratorio y USG se determinó la posible causa del trastorno menstrual y, en su caso, se inició tratamiento específico de acuerdo con cada paciente en particular y se le dio seguimiento en la consulta de Ginecología pediátrica.

- De los expedientes clínicos se recabó la información correspondiente a las variables relacionadas con la enfermedad oncológica y su tratamiento. Se identificó la edad al diagnóstico, tipo de tratamiento recibido (tipo de quimioterapia, y/o aplicación de radioterapia), tiempo de tratamiento y tiempo de vigilancia, etc. Esta información se registró en una hoja de recolección de datos. (Anexo 4).
- Al completar la evaluación integral de todas las pacientes, se procedió a realizar el análisis estadístico y la escritura del documento para la presentación de la tesis.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo: para cada una de las variables se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión. Para las variables cuantitativas, moda, mediana o promedio, así como desviación típica o valores mínimos y máximos, de acuerdo con el tipo de distribución. Mientras que para las variables cualitativas, frecuencias simples, proporciones y porcentajes.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a lo establecido al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de salud, Título Segundo, de los aspectos éticos de la investigación en Seres Humanos. Capítulo I. Artículo 17, este estudio se considera de riesgo mínimo ya que se emplearon procedimientos comunes de la práctica clínica habitual. Las pacientes que se identificaron con trastornos menstruales, se les realizó los procedimientos normales para identificar sus posibles causas, como la determinación de niveles séricos de hormonas y la realización de USG pélvico. Por lo anterior, a los padres se solicitó consentimiento y asentimiento informado de manera verbal para su realización. La información se manejó de manera confidencial.

Las pacientes con alteraciones menstruales tendrán seguimiento en la Clínica de Ginecología. Antes del inicio del estudio, el protocolo se aprobó por el Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con número de registro R-2012-3603-63

RESULTADOS

En la consulta externa del servicio de Oncología pediátrica durante el periodo de marzo del 2012 a octubre del 2012 se contó con 50 pacientes femeninos con cáncer en vigilancia, de las cuales se incluyeron 22 pacientes; ya que 14 pacientes no cumplían con el estadio Tanner III mamario, 12 pacientes no fue posible localizar; 1 no se incluyó ya que al momento presenta una segunda neoplasia y se encuentra en tratamiento con quimioterapia y 1 mas no acepto participar en el estudio.

En la tabla No. 1 se muestran las características generales de las pacientes que se incluyeron en éste estudio. Las 22 pacientes incluidas presentaban la siguiente distribución de acuerdo al diagnóstico oncológico, el 32% (n=7) con diagnóstico de tumor a sistema nervioso central, el 27.5% (n=6) con diagnóstico de disgerminoma de ovario; el resto con otros diagnósticos oncológicos como osteosarcoma entre otros.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 9.5 años, con una mínima de 2 años y una máxima de 14 años. La edad actual de las pacientes tiene una máxima de 16 años, mínima de 11 años y una mediana de 14.5 años. En cuanto al tiempo de vigilancia la mediana fue de 3.3 años, con una máxima de 8 años y mínima de 4 meses.

De acuerdo con la exploración física en el momento de la evaluación, el estado de nutrición se evaluó en las 22 pacientes; el 63.6% (n = 14) se encontraba con adecuado estado nutricional, 18.4% (n = 4) con bajo peso, 9% (n=2) con obesidad y 9% (n=2) con sobrepeso. Las 2 pacientes con obesidad, presentaban acantosis nigricans en cuello, axilas e ingles, ninguna con hirsutismo, ni acné.

En la tabla No. 2 se muestra el tratamiento que recibieron las pacientes, este fue variable dependiendo el diagnóstico oncológico. De las 22 pacientes incluidas en el estudio el 95.4% (n=21) recibió tratamiento con quimioterapia. Se identificó que el uso de agentes alquilantes como ifosfamida o ciclofosfamida fue en el 56.5% (n=13) de las pacientes.

TABLA No.1 CARACTERISTICAS GENERALES DE ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE CANCER INFANTIL EN VIGILANCIA

No. CASO	AÑO DX	EDAD DX	TIPO DE TUMOR	EDAD ACTUAL	TIEMPO DE TX	TIEMPO DE VIGILANCIA
1	2009	12 a	Disgerminoma de ovario	15 a 1m	5 m	2 a 11m
2	2009	8 a	Disgerminoma ovario	12 a	5 m	3 a
3	2009	9 a	Disgerminoma de ovario	14 a	12 m	2 a 3 m
4	2010	12 a	Tumor germinal mixto componente disgerminoma /coriocarcinoma	13 a	5 m	2 a 2 m
5	2005	7 a	Tumor germinal mixto de senos endodermicos ovario	15 a	12 m	5 a
6	2009	12 a	Disgerminoma ovario EIII	15 a 9 m	10 m	2 a
7	2009	11 a	Linfoma no Hodgkin tipo Burkitt EIII	14 a	12 m	2 a 4 m
8	2004	6 a	Linfoma no Hodgkin tipo Burkitt EIII	13 a	2 a	6 a
9	2006	9 a	Enfermedad de Hodgkin celularidad mixta EII	16 a	6 m	6 a
10	2007	7 a	Ependimoma clásico fosa posterior	12 a	3 a	2 a
11	2007	10 a	Meduloblastoma fosa posterior	15 a	12 m	4 a
12	2009	12 a	Astrocitoma bajo grado	13 a	12 m	4 m
13	2008	11 a	Meduloblastoma desmoplasico	15 a 10 m	12 m	3 a 4 m
14	2009	12 a	Craneofaringioma	16 a	12 m	3 a
15	2008	9 a	Tumor germinal supraselar	13 a 3 m	6 m	4 a
16	2009	13 a	Osteosarcoma osteogenico	16 a	1 a 2 m	2 a 7 m
17	2007	10 a	Sarcoma de Ewing	15 a	2 a	3 a 4m
18	2003	2 a	Osteosarcoma osteogenico	11 a	10 m	8 a
19	2012	14 a	Osteosarcoma osteogenico	16 a	12 m	6 m
20	2008	7 a	Rabdomiosarcoma alveolar plantar	12 a 8 m	2 a 6 m	2 a 8 m
21	2006	11 a	Histiocitosis clase I	16 a	12 m	5 a 4 m
22	2003	5 a	Tumor de Wilms	14 a 10 m	1 a 6 m	8 a

a= años m= meses QT= quimioterapia RT= Radioterapia

Solo 13.6% (n=3) pacientes recibieron radioterapia a cráneo y neuroeje; y 9% (n=2) pacientes únicamente radioterapia a cráneo. De las pacientes que recibieron quimioterapia con agentes alquilantes mas radioterapia a cráneo, fueron el 13.6% (n=3) que son los casos 10, 13 y 15.

TABLA No.2 TRATAMIENTO ADMINISTRADO A LAS ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE CANCER INFANTIL EN VIGILANCIA

No. CASO	QUIMIOTERAPIA APLICADA	CICLOS DE QT	RADIOTERAPIA (SITIO)	SESIONES DE RADIOTERAPIA
1	Carboplatino, ifosfamida, VP16	6	----	----
2	Epirubicina, CFD, cisplatino	4	----	----
3	Cisplatino /bleomicina /VP16	4	----	----
4	Cisplatino, bleomicina, VP16	5	----	----
5	Cisplatino, VP16, bleomicina	3	----	----
6	Cisplatino, VP16, bleomicina	8	----	----
7	VCR, actinomicina, CFD	10	Raquis	28
8	MTX / CFD, VCR	15 / 2	----	----
9	Epirubicina, VCR, CFD	6	Cuello y mediastino	14
10	VP16, carboplatino, ifosfamida, VCR, cisplatino, CFD	28	Cráneo y neuroeje	31
11	Carboplatino, ifosfamida, VP16	12	----	----
12	Carboplatino, VCR, temozolamida	12	Cráneo y neuroeje	28
13	Carboplatino, ifosfamida, VP16	9	Cráneo y neuroeje	30
14	----	----	Cráneo	30
15	CFD / VP16 / carboplatino	6	Cráneo	23
16	Epirubicina, CFD, VP16, cisplatino	11	----	----
17	Epirubicina, VCR, CFD, ACM	12	----	----
18	Cisplatino, epirubicina	8	----	----
19	Carboplatino, ifosfamida, VP16 / cisplatino, epirubicina	12 / 2	----	----
20	VCR, CFD, ACM, epirubicina / VCR, CFD, epirubicina	16 / 8	Pie izquierdo	38
21	MTX, clorambucil, vinblastina, PDN	7	----	----
22	VCR, epirubicina, ACM	18	Tórax	

- Caso 22 recibió radioterapia a tórax como tratamiento de metástasis pulmonares al diagnóstico
- VCR: vincristina, MTX: metrotexate, CFD: Ciclofosfamida, VP16: etoposido

En la tabla 3 se muestra el desarrollo puberal que presentaban las pacientes, la edad de telarca, menarca y su edad ginecológica.

La telarca se presentó en las pacientes con una mínima de 8 años, máxima de 15 años y mediana de 10 años. La menarca con una mínima de 9 años, máxima de 15 y

mediana de 10.8 años. En cuanto a la edad ginecológica que presentan las pacientes hasta el momento, tuvo una mediana de 27.7 meses (2 años), con una máxima de 72 meses (6 años) y mínima de 4 meses. El 77% (n=17) de las pacientes en el estudio presentan Tanner mamario IV y 45% (n=10) Tanner púbico IV. En el caso 15 la paciente presenta diagnóstico de panhipopituitarismo posterior a tratamiento para tumor germinal supraselar (se trató con resección de la tumoración, quimioterapia y radioterapia), por lo que al momento presenta un Tanner mamario y púbico I.

TABLA No.3 DESARROLLO PUBERAL EN ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE CANCER INFANTIL EN VIGILANCIA

No. CASO	TELARCA	MENARCA	TANNER MAMARIO (estadio actual)	TANNER PUBICO (estadio actual)	EDAD GINECOLOGICA
1	11 a	12 a	IV	IV	3 a 1m
2	9 a	10 a	IV	IV	2 a
3	10 a	11 a	IV	IV	3 a
4	11 a	12 a	IV	IV	1 a
5	11 a	12 a	IV	IV	3 a
6	11 a	12 a	IV	V	3 a 9 m
7	8 a	9 a	IV	V	5 a
8	11 a	13 a	IV	III	7 m
9	12 a	13 a	IV	IV	3 a
10	10 a	12 a	IV	III	6m
11	15 a	15 a	IV	III	4 m
12	8 a	11 a	IV	IV	2 a
13	11 a	12 a	III	III	3 a 6 m
14	11 a	12 a	IV	IV	3 a 4 m
15	---	---	I	I	---
16	11 a	13 a	V	V	3 a
17	11 a	12 a	IV	IV	3 a
18	9 a	11 a	III	III	9 m
19	9 a	10 a	IV	V	6 a
20	11 a	12 a	IV	III	8 m
21	11 a	13 a	V	V	3 a
22	11 a	12 a	IV	IV	2 a 10 m

a= años m= meses

En la tabla 4 se muestran las características del ciclo menstrual de las pacientes que se encuentran en vigilancia de cáncer.

En cuanto a las alteraciones del patrón menstrual observadas al analizar el calendario de 6 meses que se les dio a las pacientes, se observó que de las 22 pacientes, el 45% (n=10) presentaron alteraciones en su patrón menstrual; de las cuales fueron 2 con opsomenorrea, 3 con amenorrea secundaria, 3 con polimenorrea y 2 con amenorrea primaria.

En cuanto a los intervalos de los ciclos menstruales se presentó una máxima de 180 días con una mínima de 9 días. Los días de duración de la menstruación tuvieron una máxima de 15 días con una mínima de 1 día. Y la cantidad de menstruación medida por el número de toallas tuvo una variación con una máxima de 5/día con una mínima de 1/día.

El caso 3 se valoró por polimenorrea sin embargo se observó en los últimos 2 ciclos que la paciente presenta regularidad en estos, al igual que en el caso 20 que en último ciclo se encontró regular por lo que se sospecha que presentaba disfunción ovárica por inmadurez del eje hipotálamo hipófisis gónada, ambas se encuentran en vigilancia en ginecología pediátrica. En el caso 8 y 11 las pacientes presentaron hipogonadismo hipergonadotrópico posterior al tratamiento oncológico; el caso 11 cursó con amenorrea primaria y retraso puberal; a ambas se les inició terapia de reemplazo hormonal, el caso 11 con ciclos menstruales regulares en los últimos dos meses.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio; en la tabla 5. Se muestra el patrón hormonal de las pacientes que se encuentran en vigilancia de cáncer infantil así como su tipo de alteración menstrual.

Se observó un patrón hormonal compatible con falla ovárica en el 18% (n=4) de las pacientes (casos 8, 10, 11 y 19), de las cuales el caso 10 presenta de manera concomitante hiperprolactinemia no asociada a ningún medicamento; el caso 11 presenta hipotiroidismo subclínico el cual ya se encuentra en tratamiento en el servicio de endocrinología.

TABLA NO. 4 CARACTERISTICAS DEL CICLO MENSTRUAL EN ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE CANCER INFANTIL EN VIGILANCIA EN LOS ULTIMOS 6 MESES

No. CASO	No. CICLOS EVALUADOS	INTERVALO (días)	DURACION (días)	CANTIDAD (toallas)	ALTERACIONES MENSTRUALES
1	6	28-36	3	2	Eumenorreica
2	6	25-28	3	3	Eumenorreica
3	6	9-32	4-15	2-4	Polimenorreica
4	6	28	3-4	2	Eumenorreica
5	6	30-60	7	3	Opsomenorreica
6	6	28	5	3	Eumenorreica
7	6	21-24	4-5	3	Eumenorreica
8	6	27	5	3	Eumenorreica
9	6	28-30	7	3	Eumenorreica
10	6	153	3	1	Amenorrea secundaria
11	6	124	1	1	Amenorrea primaria
12	6	18-30	8-12	4	Polimenorreica
13	6	45-90	4	2	Opsomenorreica
14	6	35-180	5	3	Amenorrea secundaria
15	0	----	----	----	Amenorrea primaria
16	6	30	4-6	3	Eumenorreica
17	6	28-30	5	3-4	Eumenorreica
18	6	28-30	3	3	Eumenorreica
19	6	90-180	3	2	Amenorrea secundaria
20	6	15-45	4-5	4	Polimenorreica
21	6	30	8	4-5	Eumenorreica
22	6	28-30	7-8	4	Eumenorreica

Caso 14 se encuentra con un sangrado uterino disfuncional por disfunción del eje hipotálamo hipófisis gónada. Al momento con perfil tiroideo y ginecológico normal. Se mantiene en vigilancia.

Se diagnosticó en el caso 5 un patrón hormonal y clínico compatible con síndrome de ovarios poliquísticos. El caso 13 se detectó con hipotiroidismo, por lo que se le inició tratamiento con levotiroxina y se espera control de perfil tiroideo en próxima consulta.

TABLA No 5. PATRÓN HORMONAL EN ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE CANCER EN VIGILANCIA

CASO	TSH mU/ L	T4T µg/d L	T4L ng/ dL	T3T ng/m L	T3L pg/m L	LH mUI/ L	FSH mUI/L	Estradiol pg/mL	Prolacti na ng/mL	LH/FSH	DX BIOQUIMICO
1	---	---	---	---	---	5.1	9	<20	---	0.56	NORMAL
2	----	-----	----	----	-----	2.62	6.33	35.84	--	0.41	NORMAL
3	2.58	8.41	1.21	1.18	3.26	1.65	6.67	21.20	6.1	0.24	NORMAL
4	1.43	9.22	1.6	1.36	4.15	3.25	6.23	84.91	8.2	0.52	NORMAL
5	2.91	7.7	1.65	1.36	4.32	21.15	5.38	42.52	----	2.8	ANOVULACION
6	---	---	----	----	----	2.1	4.2	98	---	0.50	NORMAL
7	4.1	8.7	0.81	1.49	3.4	2.7	6.7	33	12.3	0.40	NORMAL
8	2.72	---	1.09	---	---	16.66	45.5	15.39	----	0.36	FALLA OVARICA
9	1.74	5.9	3.9	--	1.5	4.2	4.6	51	21	0.91	NORMAL
10	1.44	8.2	1.31	1.11	2.98	31.98	29.94	13.46	56.5	1.06	FALLA OVARICA HIPERPROLACTI NEMIA
11	0.62	----	2.11	-----	-----	48.39	65.84	11.26		0.73	FALLA OVARICA HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO
12	4.29	6.65	1.22	1.36	3.96	31.16	5.47	95.21	21.1	5.69	NORMAL
13	19.8	8.5	1.02	---	---	41.07	65.4	22.03	10.2	0.62	HIPOTIROIDISMO PRIMARIO
14	4.65	10.3	1.38	1.46	3.64	5.81	6.71	46.5	---	0.86	NORMAL
15	0.31	5.62	0.86	0.95	2.63	0.1	0.1	<5	---	1.00	PANHIPOPITUITA RISMO
16	1.51	8.74	1.21	1.8	3.8	3.4	6.9	80.4	--	0.49	NORMAL
17	----	----	----	----	-----	1.93	1.78	215.30	34.9	1.08	NORMAL
18	2.51	1.2	1.13	1.2	2.89	18.35	1.88	18.35	7.4	9.70	NORMAL
19	2.59	8.49	1.32	1.43	3.62	31	78	5	29.9	0.39	FALLA OVARICA
20	1.5	7.81	1.28	1.37	3.56	5.41	10.35	61.53	15.2	0.52	NORMAL
21	1.54	7.2	1.32	1.10	2.7	18.9	7.4	24	----	2.51	NORMAL
22	1.97	8.76	1.31	1.35	3.53	5.45	4.48	97.90	----	1.21	NORMAL

- Caso 5: androstendiona 4.3, dehidroepiandrostendiona 394.9

En la tabla 6 se presenta el diagnóstico final de acuerdo a las alteraciones menstruales que presentaron las adolescentes con cáncer en vigilancia.

Del total de pacientes estudiadas, el 45% (n=10) presentó alteraciones en el ciclo menstrual. De las cuales 20% (n=2) cursan con amenorrea primaria, 30% (n=3) con amenorrea secundaria, 30% (n=3) con polimenorrea, 20% (n=2) con opsomenorrea. Una de las pacientes se encuentra al momento eumenorreica ya que se encuentra con tratamiento de sustitución hormonal posterior al diagnóstico de falla ovárica.

En el 18% del total de las pacientes y en el 40% (n=4) de las pacientes con alteración menstrual se concluyó diagnóstico de falla ovárica. El 80% (n=4) de éstas pacientes recibieron quimioterapia con agentes alquilantes y una de ellas (caso 10) recibió también radioterapia a cráneo y neuroeje. El caso 15 solo recibió tratamiento con radioterapia a cráneo.

De las pacientes con falla ovárica solo el caso 8 y 11 se encuentran con terapia de reemplazo hormonal; el caso 10 no se le inicio dicha terapia ya que se encuentra en protocolo de estudio por probable síndrome antifosfolípidos y el caso 19 se mantuvo en vigilancia y presentó menstruación posterior al termino del estudio.

Se diagnosticó una paciente con hipotiroidismo primario que le estaba condicionando ciclos con opsomenorrea, esta paciente fue tratada con quimioterapia a base de agente alquilante y radioterapia a cráneo; presentaba diagnóstico de ependimoma anaplasico. Una paciente presentó criterios clínicos y bioquímicos para síndrome de ovarios poliquísticos.

En el caso 10 la paciente al momento de la evaluación refirió haber presentado como menarca tres días de manchado en julio y posteriormente en agosto del 2012, posterior a esto no ha vuelto a presentar menstruación, su Tanner mamario actual es de IV y púbico de III; actualmente con falla ovárica. Esta paciente se encuentra al momento en protocolo de estudio por probable síndrome antifosfolípidos, actualmente en tratamiento con warfarina por una trombosis de vena cava superior que presentó en noviembre del 2012; por lo que por parte del servicio de ginecología pediátrica se mantiene en vigilancia, no iniciando terapia de reemplazo hormonal por los riesgos que esta implica de corroborarse el síndrome antifosfolípidos.

De las 22 pacientes se detectaron en 13.6% (n=3) alteraciones en ultrasonidos pélvicos realizados; un quiste simple de ovario; ovarios poliquísticos (múltiples quistes en ambos ovarios de 6mm); así como una imagen quística compleja en ovario derecho, reportada como quiste lúteo hemorrágico.

TABLA No 6. DIAGNOSTICO FINAL DE ACUERDO A LAS ALTERACIONES MENSTRUALES QUE PRESENTARON LAS ADOLESCENTES CON CANCER EN VIGILANCIA

No. caso	ALTERACION MENSTRUAL	EDAD GINECOLOGICA	DIAGNOSTICO FINAL	DIAGNOSTICO ONCOLOGICO	
3	Polimenorrea	3 AÑOS	SANGRADO UTERINO DISFUNCIONAL	Disgerminoma de ovario	QT
5	Opsomenorrea	3 AÑOS	SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS	Tumor germinal mixto de senos endodermicos	QT
8	No	7 MESES	FALLA OVARICA	Linfoma No Hodgkin tipo Burkitt EIII	QT (alquilante)
10	Amenorrea secundaria	6 MESES	FALLA OVARICA + HIPERPROLACTINEMIA	Ependimoma clásico fosa posterior	RT cráneo y neuroeje /QT (alquilante)
11	Amenorrea primaria	----	FALLA OVARICA + HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	Meduloblastoma fosa posterior	QT (alquilante)
12	Polimenorrea	2 AÑOS	QUISTE SIMPLE DE OVARIO	Astrocitoma bajo grado	QT y RT
13	Opsomenorrea	3 AÑOS 6 MESES	HIPOTIROIDISMO PRIMARIO	meduloblastoma desmoplásico	QT (alquilante) y RT cráneo
14	Amenorrea secundaria	3 AÑOS 4 MESES	SANGRADO UTERINO DISFUNCIONAL	Craneofaringioma	RT
15	Amenorrea primaria	---	PANHIPOPITUITARISMO	Tumor germinal supraselar	Cirugía y RT cráneo
19	Amenorrea secundaria	6 AÑOS	FALLA OVARICA	Osteosarcoma osteogénico fémur	QT (alquilante)
20	Polimenorrea	8 MESES	SANGRADO UTERINO DISFUNCIONAL	Rabdomiosarcoma alveolar plantar pie izquierdo	QT (alquilante) y RT a pie izquierdo

- Caso 8 con diagnóstico de falla ovárica prematura actualmente en sustitución hormonal

En la tabla 7 se compara el tipo de tratamiento recibido de las pacientes con alteración menstrual y de las pacientes sin alteración menstrual. Dentro de las pacientes con alteración menstrual se incluyo al caso 8 que es la paciente que presenta como antecedente haber cursado con amenorrea primaria y actualmente se encuentra en sustitución hormonal por diagnostico de falla ovárica.

Se observó que en el grupo que recibieron quimioterapia con agentes alquilantes mas radioterapia a cráneo y/o neuroeje tuvieron alteraciones menstruales, así como el grupo que recibió radioterapia a cráneo.

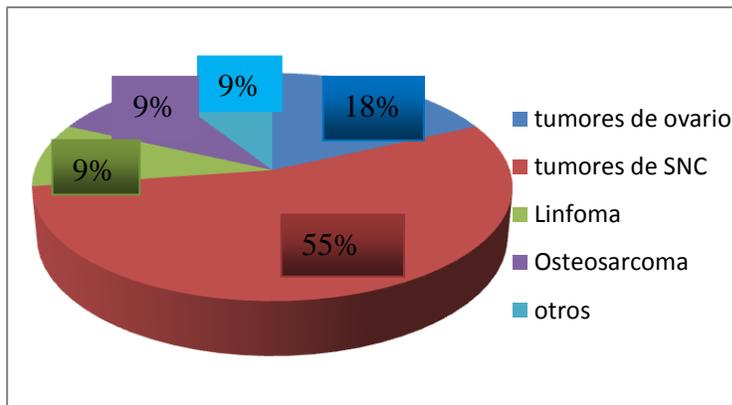
No hubo diferencia en cuanto a las pacientes que recibieron únicamente quimioterapia con agentes alquilantes, ya que 5 presentaron alteración menstrual y 6 no presentaron alteración menstrual.

TABLA No 7. TRATAMIENTO RECIBIDO (QUIMIOTERAPIA CON AGENTES ALQUILANTES Y/O RADIOTERAPIA A CRÁNEO) EN LAS PACIENTES CON ALTERACION MENSTRUAL Y SIN ALTERACION MENSTRUAL

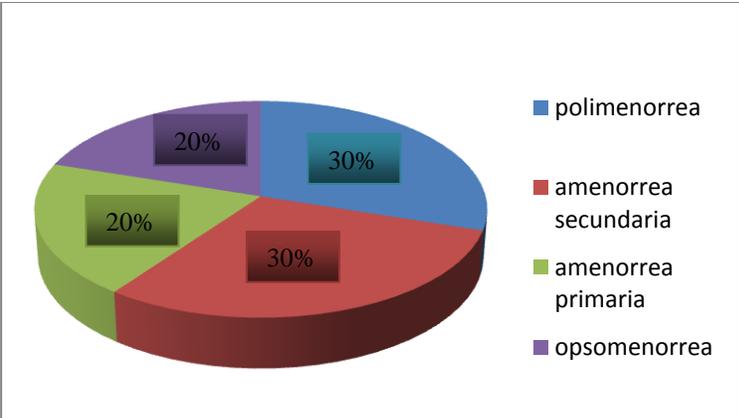
TRATAMIENTO RECIBIDO	CON ALTERACION MENSTRUAL n=11	SIN ALTERACION MENSTRUAL n=11
QT con agentes alquilantes	5	6
QT con otro tipo de agentes antineoplásicos	1	5
RT a cráneo	2	-----
QT con agentes alquilantes mas RT a cráneo	3	-----

TABLA No 8. CASOS DE ALTERACION MENSTRUAL DE ACUERDO AL DIAGNOSTICO ONCOLOGICO

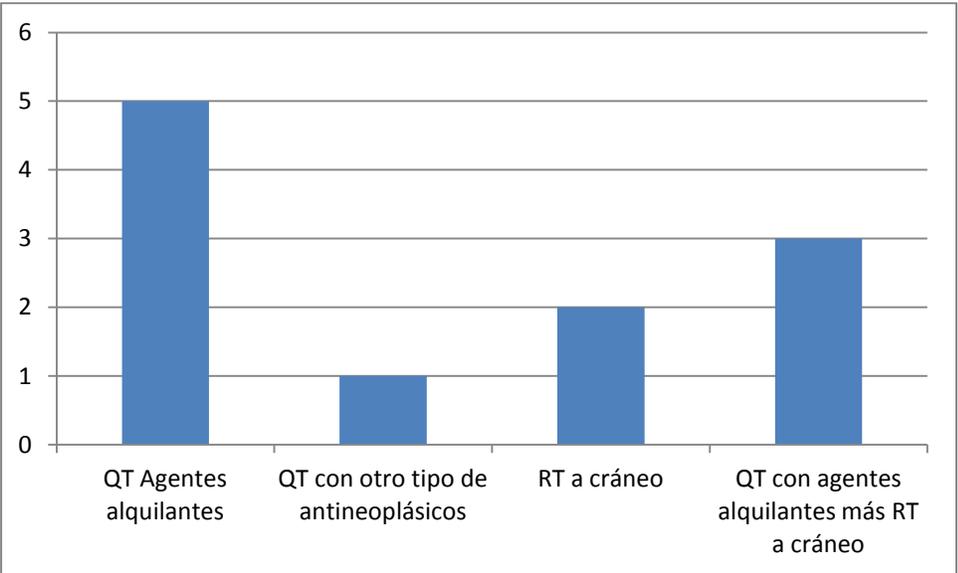
CASOS	DX ONCOLOGICO	ALTERACION MENSTRUAL	RT (cráneo o abdomen)	QT CON ALQUILANTES
1-6	Tumor de ovario	2 (3,5)	----	----
10-15	Tumor de SNC	6 (10,11,12,13,14,15)	10,12,13,14,15	10,11,13,15
7-9	Linfoma	1 (8)	----	7,9
16-19	Osteosarcoma	1 (19)	----	16,17,19
20-22	Otros	1 (20)	----	20



Gráfica 1. DIAGNOSTICO ONCOLOGICO DE PACIENTES CON ALTERACION MENSTRUAL (n=11)



Gráfica 2. FRECUENCIA DE ALTERACIONES MENSTRUALES ENCONTRADAS (n=10)



Gráfica 3. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ALTERACION MENSTRUAL

DISCUSIÓN

En este estudio se describieron las características del patrón menstrual de las adolescentes que se encuentran en vigilancia de cáncer infantil y con esto la frecuencia de las alteraciones menstruales que presentan, así como los factores que pueden estar asociados a estas alteraciones.

Del total de pacientes estudiadas, el 45% (n=10) presento alteraciones en el ciclo menstrual. De las cuales 20% (n=2) cursan con amenorrea primaria, 30% (n=3) con amenorrea secundaria, 30% (n=3) con polimenorrea, 20% (n=2) con opsomenorrea.

En 18% (4/22) de las pacientes, se concluyó diagnóstico de falla ovárica; cabe mencionar que al momento del estudio 3 de ellas presentaban alteración menstrual, 2 con amenorrea secundaria y 1 con amenorrea primaria; una de las pacientes tenía como antecedente haber cursado con amenorrea primaria y al momento del estudio se encontraba recibiendo terapia de sustitución hormonal por lo que se encontraba con ciclos menstruales regulares. Todas ellas recibieron quimioterapia con agentes alquilantes y una de ellas recibió también radioterapia a cráneo y neuroeje. Dos de éstas pacientes con terapia de reemplazo hormonal, una ya con menstruación al termino del estudio y otra en protocolo de estudio por síndrome antifosfolipidos.

Whitehead y col. en 1993 estudiaron la función ovárica en 44 mujeres quienes habían recibido previamente quimioterapia para enfermedad de Hodgkin. 17 mujeres mantuvieron menstruación regular; y 63% (n= 27) de las pacientes presentaron alteraciones en su patrón menstrual; 10 oligomenorrea y 17 pacientes se detectó amenorrea.¹⁸ Meirow y col. En 1999 realizaron un estudio prospectivo de cohorte, donde se evaluó la frecuencia de falla ovárica en pacientes jóvenes con cáncer después del tratamiento de quimioterapia, tomando en cuenta la edad de las pacientes, protocolo de tratamiento y tipo de enfermedad. Se estudiaron 168 pacientes de 11 a 44 años de edad, quienes fueron tratadas con quimioterapia convencional; del total, 47 tuvieron diagnóstico de leucemia mielocítica aguda (LMA), 36 linfoma no Hodgkin, 47 enfermedad de Hodgkin y 38 cáncer de mama. La frecuencia de falla ovárica para todo el grupo fue de 34%, siendo de 15% para las pacientes con LMA, de 44% en las

pacientes con linfoma no Hodgkin, de 32% con enfermedad de Hodgkin, y de 50% en las pacientes con cáncer de mama.²⁰

Como se puede observar en estos dos estudios, la frecuencia de alteraciones menstruales encontradas fue de un rango de 34 a 63%, lo cual queda dentro del rango descrito en el presente estudio (45%). Sin embargo, los resultados de estos estudios deben contextualizarse ya que el número de pacientes estudiadas, así como la edad al momento del estudio son diferentes.

En cuanto al diagnóstico nosológico de las alteraciones menstruales en las pacientes con antecedentes de cáncer infantil encontramos los siguientes estudios.

Shalet y col. en el año 1976 realizaron un estudio para valorar la función ovárica en pacientes tratadas de un tumor abdominal durante la infancia. Se estudiaron 18 pacientes. Las 18 pacientes tuvieron cirugía abdominal y a 7 se les administró quimioterapia. Solo 2 se encontraban recibiendo tratamiento con agentes citotóxicos al momento del estudio. La dosis de radiación abdominal varió de 2000-3000 rads por 25-44 días. También se analizaron los niveles de FSH, LH y estradiol. Se observó que 12/18 pacientes para la edad de 13 años no habían presentado menstruación. Dos pacientes presentaron amenorrea dentro de los dos primeros meses después haber completado la radiación abdominal. Los niveles de FSH y LH fueron considerablemente altos en estas 12 pacientes. La combinación de niveles de gonadotropinas elevados con niveles séricos de estradiol bajos confirmó el diagnóstico de falla ovárica. Los autores consideraron que la posible causa de la falla ovárica fue la radiación abdominal asociado a quimioterapia.¹³

Green y Sklar estudiaron la presencia de menopausia prematura en 2,819 sobrevivientes de cáncer en la infancia con más de 18 años de edad, las cuales se compararon con un grupo control de 1,065 hermanas de las participantes. 1025 (36%) eran pacientes con antecedente de Leucemia, el resto tumores sólidos (43%) Linfoma No Hodgkin (5.4%) y Hodgkin (14%). 65 (2.3%) pacientes desarrollaron menopausia prematura.¹⁸

Larsen E. y cols en el 2003 evaluaron la función ovárica en 100 adolescentes sobrevivientes de cáncer y 21 controles de la misma edad. Los ciclos menstruales fueron registrados, se realizó un ultrasonido pélvico y evaluación hormonal. 17 sobrevivientes con falla ovárica prematura tuvieron ovarios depletados de folículos o no detectables, elevación de FSH y LH. Las sobrevivientes con ciclos menstruales espontáneos tuvieron un volumen ovárico más pequeño que los controles y un número más bajo de folículos antrales por ovario. El análisis de regresión lineal predijo que el número total de folículos antrales por ovario se mostro reducido por radiación, quimioterapia con alquilantes, edad al diagnóstico más grande y mayor tiempo de tratamiento. En las sobrevivientes con ciclos menstruales espontáneos los resultados indican que hay disminución de la reserva ovárica.³⁴

En la mayoría de los estudios mencionados incluyeron pacientes en edad adulta, con el antecedente del cáncer infantil en la adolescencia o posterior a ésta; se encontraron datos de falla ovárica y como posible causa se observo el tratamiento antineoplásico recibido.

En nuestro estudio se encontraron 4 pacientes con un perfil hormonal compatible con falla ovárica (FSH > 30u/l y estradiol < 20 ng/ml), todas presentaron amenorrea en cuanto al patrón menstrual.

En los estudios encontrados todos coinciden que los factores asociados al daño gonadal, se observan la quimioterapia con agentes alquilantes, mayor edad al momento de tratamiento, radioterapia craneoespinal^{9,12,13,15,22}

En nuestro estudio encontramos que estas pacientes recibieron quimioterapia con agentes alquilantes y solo una de ellas recibió también radiación a cráneo y neuroeje; lo que sugiere que la quimioterapia con agentes alquilantes pudiera ser la causa de la falla gonadal, como lo descrito en la literatura sin embargo no podemos corroborarlo debido al número de pacientes y tipo de estudio.

Nuestros resultados no difieren de lo referido en la literatura con respecto a que la posible causa de la falla gonadal es el tratamiento antineoplásico recibido, principalmente la combinación de agentes alquilantes y la radioterapia a cráneo.

Con lo encontrado por ultrasonido y los datos clínicos presentados, tuvimos 1 paciente con síndrome de ovarios poliquísticos (opsomenorrea, datos bioquímicos y ovarios poliquísticos, sin datos clínicos de hiperandrogenismo; esta paciente presenta sobrepeso), de todos los estudios mencionados no existe alguno en donde se comente sobre esta entidad en relación con haber presentado cáncer infantil.

En este estudio se detectó como un hallazgo alteraciones en el perfil hormonal tiroideo; una paciente con hipotiroidismo primario y otra con hipotiroidismo subclínico, ambas con alteraciones menstruales. Se ha descrito que puede desarrollarse hipotiroidismo primario asociado a radiación craneal, craneoespinal o en el marco de irradiación corporal total, debido a la exposición directa de la glándula tiroidea a la radiación, aún a dosis tan bajas como 10 Gy.^{27,28,29}

Los resultados en este estudio deben considerar diversos aspectos; la muestra fue de 22 pacientes de las cuales la edad al momento del estudio fue de 11 a 16 años; el tiempo de vigilancia que presentaban estas pacientes al momento del estudio fue de 4 meses a 8 años, y el tiempo de la evaluación fue de 6 meses; en los estudios antes comentados su población de muestra han sido mayores, su evaluación ha sido en la edad adulta, con periodo de vigilancia o libre de enfermedad mucho mayor; en algunos de éstos estudios mencionados no cuentan con mediciones de hormonas para evaluar la función gonadal, si no que únicamente se comentan las alteraciones menstruales; por lo que en nuestro estudio al estar evaluando pacientes adolescentes, las alteraciones encontradas pudieran ser parte de la inmadurez del eje hipotálamo -hipófisis-gónada y no estar presentes en la edad adulta ó con mayor tiempo libre de enfermedad haber revertido algunos efectos de toxicidad.

No se encuentra en la literatura estudios realizados a la edad de adolescencia, ni a corto plazo de haber concluido con su tratamiento antineoplásico. Consideramos importante este estudio ya que a partir de esta investigación se pueden proponer

estrategias de escrutinio vigilando el desarrollo puberal y la función gonadal en estas pacientes que se encuentran en alto riesgo de presentar falla ovárica prematura.

En cuanto al seguimiento a largo plazo en niñas oncológicas esta ya implementado de acuerdo a las guías clínicas descritas en el Practice Statement las recomendaciones para las mujeres supervivientes de cáncer infantil con posible daño al sistema hipotálamo hipófisis y posible daño al sistema gonadal. (ANEXO 5) ³⁵. Los principales objetivos de seguimiento para estas pacientes incluyen la detección y el tratamiento de los efectos tardíos, salud, educación y prestación de apoyo y asesoramiento. Michel G y cols en el 2008, realizaron un estudio en donde el objetivo fue determinar durante el seguimiento las necesidades de una cohorte de sobrevivientes al cáncer. Los efectos tardíos reportados fueron principalmente la dificultad para tener hijos, el daño a función gonadal, otros en menor proporción como; problemas de tiroides, depresión, cambios de humor, etc. La diversa naturaleza de los efectos tardíos sugiere que un equipo multidisciplinario debería ser la parte integral de cualquier modelo de seguimiento para estas pacientes. ³² Con esto, brindar un tratamiento preventivo antes o durante el tratamiento antineoplásico con anticonceptivos orales o análogos de GnRH ³³, así como identificar otras enfermedades como son hipotiroidismo, síndrome de ovarios poliquísticos, a fin de dar tratamiento oportuno.

Limitantes del estudio:

1. El tamaño de la muestra
2. Tiempo de seguimiento
3. Falta de pruebas específicas de función gonadal

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de alteraciones menstruales en pacientes con antecedente de cáncer infantil en periodo de vigilancia es del 45%.
2. La amenorrea secundaria y polimenorrea fueron la alteración menstrual más frecuente en las pacientes con antecedente de cáncer infantil.
3. Se encontraron datos bioquímicos compatibles con falla gonadal en el 18% de las pacientes; todas ellas recibieron quimioterapia con agentes alquilantes y una de ellas recibió también radioterapia a cráneo y neuroeje.
4. Las pacientes que presentaron alteraciones menstruales recibieron tratamiento con agentes alquilantes más radioterapia a cráneo, en mayor proporción que las que no presentaron alteraciones menstruales.
5. Como hallazgo una de las alteraciones encontradas fue en el perfil tiroideo en 2 de las pacientes, por lo que se sugiere dar seguimiento

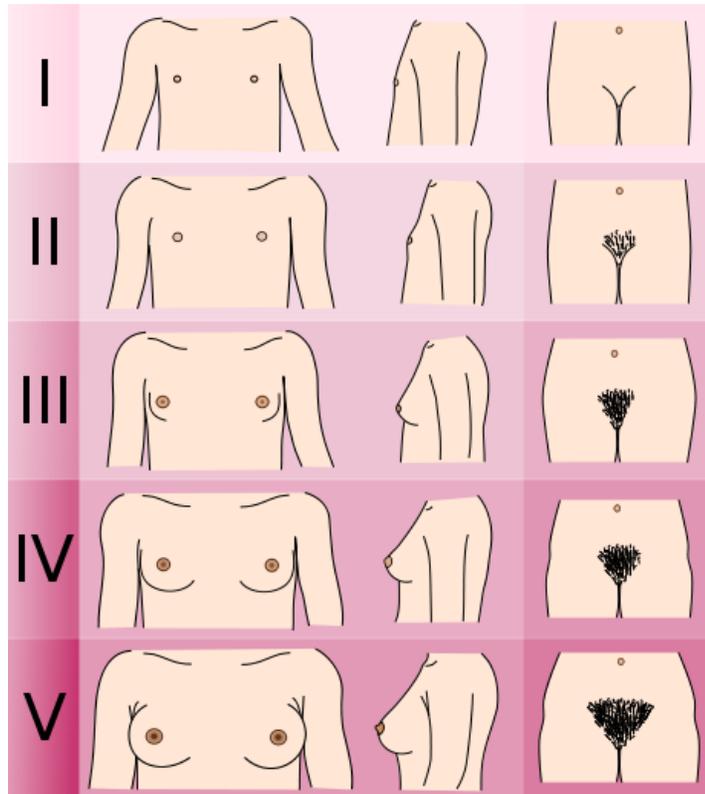
BIBLIOGRAFIA

1. Jenkins R. Problemas menstruales En: Jenson H, Berhman R, Kliegman R. Nelson Tratado de Pediatría 18a. España: Saunders, 2008; p. 836-842.
2. Chueca M, Kelnar C, Oyarzabal M. Seguimiento de la función ovárica en mujeres supervivientes del cáncer en la edad pediátrica: auditoría de historias clínicas e implantación de las guías de seguimiento en estos pacientes. Bol Vasco-Nav Pediatr 2007; 39:38-47.
3. Escobar M, Pipman V, Arcari A. Menstrual cycle disorders in adolescence. Arch Argent Pediatr 2010; 108: 363-369.
4. Scucces M. Insuficiencia ovárica prematura. Rev Obstet Ginecol Venez 2008;68: 263-276.
5. Paulino A, Wen B, Brown C. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:1239-1246.
6. Fajardo S, Gonzalez M, Palma V. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007; 45: 579-592.
7. Juárez S, Gonzalez G, Mejía J. Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). BMC Cancer 2004;4:50-59.
8. Jones M. The late effects of cancer therapy in childhood. Br J Cancer 1991; 64: 1-2.
9. Michel G, Greenfield D. Follow-up care after childhood cancer: Survivors' expectations and preferences for care. Eur J Cancer 2009; 45:1616-1623.
10. Muram D. Delayed consequences of childhood malignancies. En: Lawrence S, Neinstein MN. Gynecology Pediatric San Phillippo. Los Angeles: Saunders, 1994; p. 481-89.
11. Stillman R, Schinfeld J, Schiff I. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. Am J Obst Gynecol 1981; 139-162.
12. Fármacos antineoplásicos principios; Departamento de Farmacología y terapéutica. [Revista electrónica] 2011[consultado 05/06/2011]. Disponible en: http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/F_G_T75.pdf

13. Shalet S, Beardwell C, Morris P. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood. *B J Cancer* 1976; 33: 655-58.
14. Whitehead E, Shalet S, Blackledge G. The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1983; 52: 988-993.
15. Chiarelli A, Marrett L, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988. *Am J Epidemiol* 1999;150:245-254.
16. Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Human Reproduction* 2001; 6: 535-543.
17. Behringer K, Breuer K, Thorsten R. Secondary amenorrhea after hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: A report from the german hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7555-7564.
18. Green M, Sklar C, Boice J. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009; 27:2374-2381.
19. Chemaitilly W, Mertens A, Mitby P. Acute Ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1723-1728.
20. Armstrong G, Whitton J, Gajjar A. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the childhood cancer survivor study. *Eur J Pediatr Neurol* 2010; 14: 298–303.
21. Schiavon R, Jiménez C. Alteraciones menstruales en la adolescencia. *Rev Endocrinol Nutr* 2001; 9: 141-153.
22. Hidalgo M, Güemes V. Trastornos menstruales durante la adolescencia. *Pediatr Integral* 2009;13:193-208.
23. Martínez J, Sanz V. Pubertad precoz y pubertad retrasada. *Pediatr Integral* 2007;6: 515-530.
24. Serret-Montoya J, Hernández-Cabeza A, Mendoza O, y col. Alteraciones menstruales en adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69: 63-76.
25. Schmidt K, Andersen C, Loft A. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Human Reproduction* 2005; 12 :3539–3546.

26. Armstrong G, Whitton J, Gajjar A. Abnormal Timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer* 2009; 115: 2562–2570.
27. Long term follow up of survivors of childhood cancer. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Enero 2004
28. Rose S. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 200; 12: 97-104.
29. Sutcliffe S, Chapman R, Wrigley P. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1981; 9: 439-448.
30. Darzy K, Shalet S. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. *Endocr Der* 2009; 33:151-164.
31. Chueca M.J, Kernar C.J, Oyarz M. Seguimiento de la función ovárica en mujeres supervivientes del cáncer en la edad pediátrica: auditoría de historias clínicas e implantación de las guías de seguimiento en estos pacientes. *Bol. s vasco-nav pediatr* 2007;39: 38-47
32. Michel G., Greenfield D.M., Absolom K. Follow-up care after childhood cancer: Survivors' expectations and preferences for care. *EJC* 2009; 45:1616-1623.
33. Guía para la Preservación de Fertilidad en pacientes oncológicas. Sociedad Americana de Oncología Clínica. 2006
34. Larsen E. Muller J. Reduced Ovarian Function in Long-Term Survivors of Radiation- and Chemotherapy- Treated Childhood Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5307-5314.

ANEXO 1: CLASIFICACIÓN DE TANNER



ANEXO 2
GRADUACIÓN DEL HIRSUTISMO
SEGÚN LA CLASIFICACION DE FERRIMAN Y GALLWEY

REGION	GRADO	DEFINICIÓN
Labio superior	1	Pocos pelos en márgenes externos
	2	Pequeño bigote en márgenes externos
	3	Bigote desde mitad del labio a márgenes externos
	4	Cubierto
Mejilla	1	Pelos aislados
	2	Pequeñas acumulaciones de pelos
	3 y 4	Completamente cubierta
Tórax	1	Pelos periareolares
	2	Además, algunos en línea media
	3	Fusión de áreas anteriores con $\frac{3}{4}$ partes cubiertas
	4	Completamente cubierta
Espalda superior	1	Pelos aislados
	2	Algunos más
	3 y 4	Completamente cubierta
Espalda inferior	1	Mechón de pelos en sacro
	2	Con extensión lateral
	3	$\frac{3}{4}$ partes cubiertas
	4	Completamente cubierta
Abdomen superior	1	Pocos pelos en línea media
	2	Algunos más todavía en línea media
	3 y 4	Cubierto totalmente
Abdomen inferior	1	Pocos pelos en línea media
	2	Banda en línea media

ANEXO 3. CALENDARIO MENSTRUAL



CLINICA GINECOLOGIA PEDIATRICA
 Calendario Menstrual

Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Enero																																
Febrero																																
Marzo																																
Abril																																
Mayo																																
Junio																																
Julio																																
Agosto																																
Septiembre																																
Octubre																																
Noviembre																																
Diciembre																																

CANTIDAD
 Normal
 Poco (O)
 Mucho (M)
 Manchado (I)

Nombre _____
 No. Seguro Social _____
 Fecha de tu primera regla _____
 Edad actual _____
 Fecha última regla: _____

ANEXO 4. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

I. FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE DE LA PACIENTE:

NUMERO DE AFILIACION:

EDAD:

II. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

DIAGNOSTICO ONCOLOGICO:

EDAD AL DIAGNÓSTICO:

TERAPIA UTILIZADA:

QUIMIOTERAPIA

RADIOTERAPIA

QUIMIOTERAPIA:

a. Medicamentos y dosis administrados :

RADIOTERAPIA:

b. Numero de sesiones recibidas:

c. En que región corporal se dio la radiación:

d. Dosis recibida

TIEMPO DE DURACION DEL TRATAMIENTO:

B) FECHA DE REMISION COMPLETA

C) REQUIRIO MANEJO CON HORMONALES:

III. EVALUACION GINECOLOGICA

TANNER ANTES DEL TRATAMIENTO:

TANNER DESPUES DEL TRATAMIENTO:

TANNER ACTUAL:

1. EDAD DE LA TELARCA

2. EDAD DE LA MENARCA:

3. CICLOS MENTRUALES

Duración:

Frecuencia:

Intervalo:

ANEXO 5. RECOMENDACION PARA LA VIGILANCIA DE CANCER

Protocolo para pacientes con posible daño del eje H-H:

1. Si la paciente ha sido tratada con radioterapia en campos que incluyan SNC/Medula/Radiación corporal total
 - Medir y hacer grafica de crecimiento y pesar al menos cada 6 meses hasta que el crecimiento haya finalizado
 - Estadio puberal al menos cada 6 meses
 - Edad ósea (anual) en radiación corporal total o tumor cerebral
2. Enviar para valoración endocrinológica si:
 - Evidencia de pubertad en menores de 9 años
 - Velocidad crecimiento < percentil 25
 - Discrepancias en estadio puberal y crecimiento; vigilar estirón puberal atenuado
 - Radioterapia dosis al eje HP >30 Gy
 - Radiación corporal total
 - Talla < de percentil 10
 - Patrón ciclo menstrual

Protocolo para pacientes con posible daño gonadal:

- Si la paciente ha sido tratada con:
 - Radioterapia a campos que incluyan ovario, útero, radiación corporal total, medula, abdomen, flancos.
 - Agentes alquilantes (busulfan, lomustina, carmustina, estramustina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, melfalan, semustina, mustina, mostaza nitrogenada; ò cisplatino, citarabina, dacarbazina, procarbazona)
 - Todas las pacientes:
35. Estadio puberal cada 6 meses
 36. Medir y hacer grafica de crecimiento al menos cada 6 meses hasta que el estirón puberal se haya producido
 37. Cuando sea necesario, hablar sobre la necesidad de contracepción y posible riesgo de menopausia prematura
 38. Cuando sea necesario, preguntar sobre la historia menstrual y síntomas de menopausia
- Enviar para valoración endocrinológica si:
- IV. Crecimiento lento
 - V. Pubertad retrasada
 - VI. Riesgo de hipogonadismo
 - VII. Alteración del patrón ciclo menstrual

ANEXO 6. VALORES NORMALES DE HORMONAS

LH:

- Fase folicular: 2-15 u/L
- Fase ovulatoria: 22-105 U/L
- Fase luteinica: 0.6-19 U/L

FSH:

- fase folicular: 3-20 U/L
- Fase ovulatoria: 9-26 U/L
- Fase luteinica: 1-12 U/L

ESTRADIOL:

- Fase folicular: 50-145 pg/ml
- Pico medio del ciclo: 112-443 pg/ml
- Fase luteinica: 50-241 pg/ml

TESTOSTERONA:

- de 20 a 40 a: 0.6-3.1 pg/ml

PROLACTINA:

- premenopausia: 0-20 ng/ml

PROGESTERONA:

- Fase folicular: <1 ng/ml
- En medio de fase luteinica: 3-20 ng/ml

INHIBINA, HORMONA ANTIMIMIOBLASTICA

HORMONAS TIROIDEAS:

T4L: 0.89-1.76ng/dl

T4T:4.5-12.5 mcg/dl

T3L: 1.5-4.1 pg/ml

T3T: 42-202ng/dl

TSH: 0.4-4.0 mUI/ml