



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**SEDE:
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TITULO:

***Frecuencia y tipo de las alteraciones menstruales en adolescentes
trasplantadas de riñón***

**Protocolo de tesis para obtener el diploma para la especialidad de
Pediatria Médica**

PRESENTAN:

TESISTA:

Dra. Rebeca Ivonne González Rodríguez
Residente de cuarto año de Pediatría Médica. Hospital de Pediatría CMN SXXI,
IMSS.
Correo electrónico: bekah.grodz@gmail.com

TUTORES:

Dra. Juana Serret Montoya
Jefe del Servicio de Escolares y Adolescentes
Hospital de Pediatría CMN SXXI
Tel. 56276900; Ext.55501
Correo electrónico: juana.serret@imss.gob.mx

Dr. Miguel Angel Villasis Kever
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Hospital de Pediatría CMN SXXI
Tel. 56276900; Ext.55501
Correo electrónico: miguel_angel@yahoo.com

México,D.F., 16 de Diciembre de 2013



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

I.RESUMEN	3
II.MARCO TEÓRICO	4
III.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
IV.JUSTIFICACIÓN	12
V.OBJETIVOS	13
VI.HIPÓTESIS	14
VII.MATERIAL Y MÉTODOS	15
IX.RESULTADOS	19
X.DISCUSION	26
XI.CONCLUSIONES	30
XII.BIBLIOGRAFÍA	31
XII.ANEXOS	36

I. RESUMEN

Título: *Frecuencia y tipo de las alteraciones menstruales en adolescentes trasplantadas de riñón.* **Autores:** Rebeca Ivonne González Rodríguez, Juana Serret Montoya, Miguel Ángel Villasis Keever.

Introducción. El trasplante renal es el trasplante de órgano sólido más común. En las pacientes que ya han sido trasplantadas de riñón, se ha observado que el ciclo menstrual aparece en los primeros 6 meses posteriores al trasplante y hasta la mitad de ellas, conservan su patrón menstrual normal. Sin embargo, en el resto de ellas la función menstrual no está totalmente restaurada por lo que existe predisposición al desarrollo de patologías ginecológicas. Sin embargo, estos datos son en población adulta y en la literatura médica la información sobre lo que ocurre en pacientes adolescentes es muy limitada ⁽²⁵⁾.

Objetivos. 1. Estimar la frecuencia de alteraciones menstruales que se presentan en adolescentes trasplantadas de riñón. 2. Describir el tipo de alteraciones menstruales que presentan las adolescentes trasplantadas de riñón.

Material y métodos. Tipo de estudio: Estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo. Se incluyeron a 11 pacientes adolescentes femeninas que reunieron los criterios de inclusión del presente estudio a quienes se les evaluó la frecuencia y el tipo de alteraciones menstruales a través de calendario menstrual con seguimiento por 6 meses. Se realizó una encuesta para determinar la edad de inicio del desarrollo puberal, menarca y su patrón menstrual y se solicitaron estudios hormonales: perfil tiroideo, prolactina, LH, FSH, estradiol. De acuerdo con la evaluación de cada paciente, se consideró si tenían amenorrea (primaria o secundaria), oligomenorrea, hiper o polimenorrea. Análisis estadístico: Es de tipo descriptivo con cálculo de medidas de tendencia central, de acuerdo con la escala de medición de las variables.

Resultados: Durante el período de estudio (julio a diciembre de 2012) se identificaron un total de 19 pacientes adolescentes trasplantadas de riñón, de las cuales se excluyeron 8 pacientes debido a las siguientes razones: rechazo de trasplante renal (n=1); alta del servicio tratante por mayoría de edad (n=3); y por no aceptar participar en el estudio (n=4). El grupo de estudio fue de 11 pacientes. La edad mínima fue 13 y la máxima 16 años. El tiempo de evolución de la enfermedad renal antes del trasplante renal fue de 10 meses a 10 años. Previo al trasplante renal, 6 pacientes estaban en terapia de sustitución con hemodiálisis. La edad al trasplante renal osciló entre los 2 y los 15 años de edad. Tanto la glomerulonefritis como la vejiga neurogénica fueron la causa más frecuente de etiología de ERC. La mayoría de las pacientes tenían somatometría normal conforme al IMC. La mediana para la telarca fue de 11 años, mientras que de 12 años para la pubarca y la menarca aconteció entre los 12 y los 15 años en 10 de las pacientes, con mediana de 13 años. La edad ginecológica más frecuentemente encontrada en las pacientes fue de 2 años. La mayor parte de las pacientes se encontraban en un estadio IV de Tanner, sólo 2 pacientes en estadio III y 1 paciente en estadio V. Una paciente cursa con pubertad detenida. Siete pacientes tenían ciclo menstrual normal. La alteración menstrual que se detectó con mayor frecuencia fue la oligomenorrea (30%) y sólo 1 paciente reunió criterios para considerarla amenorrea primaria. En cuanto a los resultados de los estudios hormonales, tanto el perfil tiroideo y los niveles de estradiol fueron normales en todas las pacientes. Se diagnosticó disfunción ovárica en 3 pacientes. El ultrasonido fue reportado normal en 10 pacientes y en 1 paciente se estableció diagnóstico ultrasonográfico de síndrome de ovarios poliquísticos.

Conclusiones: La frecuencia de las alteraciones menstruales en adolescentes trasplantadas de riñón estudiadas fue de 30%, siendo la oligomenorrea, el trastorno menstrual más frecuentemente reportado. Son necesarios otros estudios para determinar la evolución que tienen las pacientes en cuanto al patrón menstrual y sus posibles alteraciones.

ANTECEDENTES

La pubertad es el período de transición entre la infancia y la edad adulta, en el que se obtiene la maduración sexual completa. Los cambios fisiológicos más relevantes que se producen son: el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, la maduración completa y la función de las gónadas y glándulas suprarrenales, la adquisición del pico de masa ósea, grasa y muscular, y el crecimiento completo de otros órganos corporales y tejidos ⁽¹⁾.

Durante la pubertad, se experimentan cambios somáticos y psicológicos que progresan ordenadamente, hasta que al final se alcanza la talla adulta, la madurez psicosocial y la fertilidad ⁽²⁾.

La pubertad se inicia por una secuencia de cambios madurativos regulados por factores neuroendocrinos y hormonales, que actúan bajo control genético e influjo ambiental. La aparición del botón mamario es el primer signo puberal de las niñas, mientras que los niños comienzan con aumento del tamaño testicular, ambos consecuencia de la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales ^(3,4).

El ciclo menstrual es producto de la interacción de diferentes hormonas las cuales aumentan sus niveles basales durante la pubertad. La GnRH se secreta en forma pulsátil e induce la síntesis y liberación de LH y FSH que, a su vez, actuando en forma coordinada sobre el ovario, inducen la secreción de los esteroides sexuales ^(5, 6). Los mecanismos que participan en la secreción hipotalámica de GnRH son señales metabólicas que incluyen el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal ⁽⁷⁾, así como neurotransmisores inhibitorios y estimuladores, aminoácidos como el GABA y el N-metil-D-aspartato ⁽⁸⁾, la leptina ⁽⁹⁾, el sistema opioide, las endorfinas, así como los esteroides suprarrenales, la insulina e IGF-1⁽⁶⁾.

El ciclo menstrual se divide en tres fases: la fase folicular, la fase ovulatoria y la fase lútea. En la fase folicular se realiza reclutamiento y desarrollo de folículos ováricos que producen estrógenos, todo esto estimulado inicialmente por FSH; el pico máximo de LH condiciona la ovulación e inicio de la fase lútea, la cual tiene una duración fija de aproximadamente 14 días, que se mantiene por el cuerpo lúteo que produce progesterona. En ausencia de la fertilización, el cuerpo lúteo se deteriora y disminuyen los niveles de progesterona y

estrógenos, provocando la menstruación ^(10,11). La menstruación es la hemorragia uterina fisiológica cíclica y periódica debida a la descamación del endometrio secretor, que se presenta desde la menarca hasta la menopausia ⁽¹²⁾.

Habitualmente el ciclo menstrual tiene una periodicidad de 28 ± 7 días, con una duración de sangrado menstrual de 4 ± 2 días y con una cantidad de sangrado que varía de 60 ± 20 ml ^(6,11,12). Los ciclos menstruales normales ocurren cuando existe integridad del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, los ovarios son normales, hay una adecuada respuesta madurativa del endometrio, permeabilidad anatómica de las vías genitales inferiores, además de la función normal de la hormona de crecimiento, prolactina y las hormonas tiroideas ^(6,11,13-15).

Tipo de alteraciones menstruales.

Las alteraciones menstruales se pueden clasificar de acuerdo a la presencia de alteraciones en la frecuencia, duración o cantidad del sangrado menstrual, lo cual a continuación se detalla: ^(6, 11-15)

Trastornos en la frecuencia

1. Amenorrea, que puede tener dos variantes:
 - a. Amenorrea primaria, cuando hay ausencia de menstruación a los 14 años de edad y falta de caracteres sexuales secundarios, o bien, ausencia de menstruación a los 16 años con desarrollo de caracteres sexuales secundarios.
 - b. Amenorrea secundaria cuando hay ausencia de menstruación por 90 días o más en una paciente que ha menstruado con anterioridad.
2. Polimenorrea. Sangrado irregular abundante en intervalos menores a 21 días.
3. Oligomenorrea. Menstruación con intervalo mayor de 35 a 90 días.
4. Metrorragia. Sangrado acíclico que se presenta de manera irregular entre los periodos menstruales normales. Mientras que la menometrorragia define a un sangrado abundante que se presenta con

intervalos irregulares en pacientes que no tienen periodos menstruales normales.

Trastornos en la cantidad:

1. Hipermenorrea. Aumento en la cantidad habitual del flujo menstrual (>80 mL).
2. Hipomenorrea. Disminución en la cantidad habitual de la menstruación (<30 mL).

Dentro de los trastornos menstruales, también se incluye a la dismenorrea, que se define como una menstruación dolorosa en ausencia de patología orgánica ⁽¹³⁾.

En pacientes adolescentes, la frecuencia de las alteraciones menstruales es de alrededor del 20%, lo cual hasta en el 85% de los casos es debido a disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal ⁽¹¹⁾.

Abordaje diagnóstico de las adolescentes con trastornos menstruales

El abordaje para el estudio de los trastornos menstruales requiere de una historia clínica que incluya los antecedentes ginecológicos de la paciente, considerando la secuencia, la edad de inicio y la progresión del desarrollo puberal, así como la edad de la menarca y el comportamiento del patrón menstrual. Asimismo, deberá llevarse un calendario menstrual en el que se describa el intervalo, la duración y la cantidad de, al menos, los tres últimos ciclos menstruales y evaluar la etapa del desarrollo puberal, tanto mamario como púbico, con la escala de Tanner. Como parte del protocolo de estudio de las alteraciones menstruales se recomienda la realización de un perfil hormonal para la determinación de los niveles séricos de FSH, LH, prolactina, estradiol, TSH y T4L; así como la realización de ultrasonografía ^(6,11-15).

Función menstrual en la enfermedad renal crónica.

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia con trastornos neuroendocrinos, desaceleración del crecimiento y disfunción sexual, los cuales pueden aparecer desde la pubertad ⁽¹⁶⁾.

En pacientes con ERC después de la menarca, la progresión a la falla renal puede condicionar deterioro de la ciclicidad menstrual normal, conduciendo a

ciclos irregulares y anovulatorios debido a la inhibición central de liberación de gonadotrofinas, causando disminución de la secreción de estrógenos por el ovario. A medida que la enfermedad progresa, se instala un hipogonadismo hipogonadotrófico y amenorrea así como hiperprolactinemia. El proceso revierte totalmente al normalizarse los niveles de uremia luego del trasplante renal ⁽¹⁷⁾.

También se ha observado que las pacientes en diálisis peritoneal presentan con mayor frecuencia amenorrea ⁽¹⁸⁾, en comparación a pacientes en hemodiálisis, en quienes la hipermenorrea es la alteración más común, con una prevalencia del 50% ^(19,20).

Rice y colaboradores describieron el comportamiento de 24 mujeres con ERC; se reportó que antes de la diálisis 22 pacientes (92%) tuvieron oligomenorrea, 18 de las cuales evolucionaron a amenorrea. Cuando se sometieron a hemodiálisis, 15 pacientes restablecieron periodos menstruales, pero 11 pacientes se enviaron a consulta ginecológica por sangrado uterino anormal disfuncional ⁽²¹⁾.

Función menstrual posterior al trasplante renal.

El trasplante renal es el procedimiento de trasplante de órgano sólido más común y esto se debe a la mejoría en los tratamientos inmunosupresores que han mejorado las tasas de supervivencia a 89% y 51%, durante el primer año y a los 10 años posteriores al injerto respectivamente, según lo reportado por Cecka ⁽²²⁾.

La función del eje hipotálamo hipófisis gonadal después del trasplante renal es más comúnmente influenciado por la calidad de la función del aloinjerto, el uso de inmunosupresores y las condiciones generales de salud ^(23,24).

La menstruación ocurre en los primeros 6 meses siguientes a la realización del trasplante renal y el tipo o las alteraciones menstruales precedentes no tienen influencia en la función menstrual posterior al trasplante ⁽²⁵⁾.

Ghazizadeh y colaboradores analizaron 114 pacientes trasplantadas de riñón, de las cuales el 49% tenían menstruación normal; se reportó oligomenorrea,

hipomenorrea o amenorrea en el 31.2% de los casos, mientras que se documentó hipermenorrea en el 19.8% de las pacientes ⁽²⁶⁾.

El estudio realizado por Tauchmanová y colaboradores evaluó la función gonadal después del trasplante renal en 20 mujeres con edades comprendidas entre los 23 y 44 años (media: 38 años), las cuales tenían ciclos menstruales regulares y contaban con registros médicos previos de historia menstrual antes y posterior del trasplante renal, documentando que de las pacientes estudiadas, 10 mujeres (50%) sufrieron alteraciones menstruales, 6 de ellas, amenorrea con recuperación de los ciclos menstruales entre los 6 y 24 meses posteriores al trasplante. Asimismo, 2 mujeres cursaron con polimenorrea transitoria inmediatamente después del trasplante, una de las cuales estuvo asociada a tratamiento con ácido acetilsalicílico. Asimismo, se detectó niveles séricos de FSH y LH en rangos menopáusicos con niveles muy bajos de estradiol en 4 mujeres (20%); tres de éstas mujeres presentaron amenorrea persistente y una oligomenorrea, el diagnóstico de falla ovárica prematura fue hecho en todas ellas. El inicio de alteraciones menstruales fue posterior al trasplante renal y previamente no se había realizado escrutinio de la función del eje hipofisiario gonadal. Una mujer cursó con niveles elevados de prolactina (28 ng/ml) y oligomenorrea posterior al trasplante renal. Los niveles de prolactina fueron mayores en estas mujeres respecto a los controles, pero ninguna de ellas sufrió de galactorrea. Los niveles de testosterona y DHEA-S fueron menores en las mujeres estudiadas respecto a los controles, mientras que los niveles de androstenediona y 17-OHP fueron similares. Al realizar la evaluación ultrasonográfica, en 3 mujeres se detectó quistes ováricos simples con un diámetro 2.5-4.5 cm y con niveles de estradiol mayores respecto a los controles, sugiriendo este hallazgo quistes funcionales. En las 3 mujeres con falla ovárica prematura, el tamaño del ovario estaba disminuido ⁽²⁷⁾.

Un estudio similar al anterior, es el realizado por Kim y colaboradores, el cual incluyó 93 mujeres con función renal normal y 31 mujeres trasplantadas de riñón con edades entre los 15 y 48 años (media 33 años), de las cuales 14 mujeres (45.2 %) presentaron sangrado uterino disfuncional; se documentó irregularidad en los ciclos menstruales de 5 pacientes (16%) mientras que en 3 mujeres (9.7%) se detectó amenorrea y en 2 mujeres (6.5%), dismenorrea. En

cuanto al perfil hormonal, los autores citados documentaron niveles séricos elevados de FSH y prolactina, mientras que los niveles séricos de estradiol y progesterona se encontraron disminuidos en las pacientes trasplantadas respecto al grupo control, por lo que consideran que la función menstrual no está totalmente restaurada posterior al trasplante renal lo cual les confiere un riesgo de patología ginecológica por lo que sugieren un seguimiento periódico. No hubo diferencia significativa en los niveles séricos de TSH y prolactina entre ambos grupos ⁽²⁸⁾.

Por otra parte, algunos de los medicamentos como parte del manejo inmunosupresor que reciben las pacientes trasplantadas de riñón pueden alterar la función ovárica, tal es el caso del sirolimus, el cual actúa mediante la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B entre las fases G1 y S del ciclo celular ⁽²⁹⁾ y que se ha demostrado incrementa el riesgo de alteraciones en el ciclo menstrual y la presencia de quistes ováricos, según lo reportado por Braun y colaboradores ⁽³⁰⁾.

Función sexual y embarazo posterior al trasplante renal.

Las alteraciones en la función sexual son una característica común en las mujeres con enfermedad renal crónica debido a los trastornos hormonales con los que cursan, por lo que tienen un mayor riesgo de disfunción sexual respecto a las mujeres sanas ⁽³¹⁾. El injerto renal exitoso puede corregir estas alteraciones e incrementar las posibilidades de un embarazo ⁽³²⁾.

Las recomendaciones actuales incluyen un tiempo de espera de al menos un año para las receptoras de un riñón de donante vivo relacionado (DVR) y de dos años en el caso de un donante vivo no relacionado (DV no R), creatinina sérica (Cr) < 177 mmol/l (< 2 mg/dl), preferentemente < 133 mmol/l (< 1,5 mg/dl), ningún episodio reciente de rechazo agudo ni evidencia de un rechazo en evolución, presión sanguínea normal o con un régimen antihipertensivo mínimo (una sola droga), proteinuria ausente o mínima (< 0,5 g/día), ultrasonido renal normal sin dilatación pielocalicial, consumo de dosis bajas de inmunosupresores (prednisona < 15 mg/día, azatioprina < 2 mg/kg/día, ciclosporina < 4 mg/kg/día, tacrolimus a dosis terapéuticas), el retiro de mofetil-micofenolato y sirolimus antes de la concepción, un estricto control prenatal y

determinaciones periódicas de la concentración sanguínea de las drogas inmunosupresoras para ajustar las dosis basándose en los cambios fisiológicos de la gestación y de la función del injerto ⁽³³⁻³⁶⁾. El efecto del embarazo ha sido estudiado y no hay evidencia de deterioro severo en la función del aloinjerto ⁽³⁷⁾. Es bien sabido que si la función renal se mantiene normal, se puede lograr el embarazo con la regulación adecuada de los inmunosupresores ⁽³⁸⁾.

Pezeshki y colaboradores ⁽³⁹⁾, realizaron un estudio comparativo entre 50 mujeres en edad reproductiva que fueron trasplantadas de riñón y un grupo control sano de edades similares, reportando que aquellas mujeres trasplantadas que mantuvieron una función renal normal pudieron cursar un embarazo seguro.

Dentro de las complicaciones asociadas al embarazo en este tipo de pacientes, se reportan con mayor frecuencia la pérdida o rechazo del injerto, preeclampsia, diabetes gestacional y mayor predisposición a infecciones ⁽⁴⁰⁾, así como parto pretérmino y productos de bajo peso ⁽⁴¹⁾.

En caso de no desear un embarazo, los anticonceptivos orales y los inyectables, son las opciones de elección para las pacientes trasplantadas, siempre y cuando no exista alguna contraindicación para su uso. Los métodos de barrera poseen una tasa de eficacia menor y en el caso del diafragma, en el contexto de una paciente inmunocomprometida, pueden asociarse a un mayor número de infecciones. Los métodos permanentes (ligadura de trompas) conllevan una tasa mínima de falla y pocas complicaciones asociadas ^(32,42).

Por lo anterior consideramos que este proyecto de investigación aportará mayor información sobre las alteraciones menstruales que sufren las adolescentes trasplantadas de riñón en nuestra unidad y podrá ofrecer orientación reproductiva a las pacientes estudiadas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio de las alteraciones menstruales en adolescentes trasplantadas de riñón es muy limitado; desde hace varios años en la clínica de Ginecología Pediátrica de este Hospital se han identificado adolescentes trasplantadas de riñón que cursan con trastornos menstruales; sin embargo, se desconoce la magnitud del problema. Por esta razón, surgen las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la frecuencia de alteraciones menstruales en adolescentes trasplantadas de riñón?
2. ¿Cuál es el tipo de alteraciones menstruales que presentan las adolescentes trasplantadas de riñón?

JUSTIFICACIÓN

El trasplante renal es el trasplante de órgano sólido más frecuente en la actualidad. La función del eje hipotálamo hipófisis gonadal después del trasplante renal es más comúnmente influenciado por la calidad de la función del aloinjerto, el uso de inmunosupresores y las condiciones generales de salud del paciente ^(23,24).

La menstruación ocurre en los primeros 6 meses siguientes a la realización del trasplante renal y el tipo o las alteraciones menstruales precedentes no tienen influencia en la función menstrual posterior al trasplante ⁽²⁵⁾. Sin embargo, la literatura evidencia que la función menstrual no está totalmente restaurada y que hay que continuar con seguimiento de las mujeres trasplantadas de riñón por el riesgo de presentar patología ginecológica. La mayoría de estos estudios se han realizado en mujeres adultas, y la información en adolescentes trasplantadas de riñón es limitada, por lo que la identificación oportuna de los trastornos menstruales en las adolescentes con esta condición podrá brindarles un tratamiento específico y oportuno, que sirva de base para instaurar programas para prevenir, identificar y tratar de manera uniforme a estas adolescentes, con la finalidad de disminuir su morbilidad.

El trasplante renal es uno de los procedimientos quirúrgicos que se efectúa en nuestro hospital aunado a que se cuenta con el servicio de ginecología pediátrica por lo que consideramos este protocolo puede brindar beneficios a la población estudiada al realizar una detección temprana de posibles complicaciones asociadas a las alteraciones menstruales con las que cursan estas pacientes.

OBJETIVOS GENERALES

1. Estimar la frecuencia y el tipo de alteraciones menstruales en adolescentes trasplantadas de riñón.
2. Describir el tipo alteraciones menstruales que presentan las adolescentes trasplantadas de riñón.

HIPÓTESIS GENERALES

1. En adolescentes trasplantadas de riñón la frecuencia de alteraciones menstruales es de aproximadamente del 50%.
2. Las alteraciones menstruales más frecuente en adolescentes trasplantadas de riñón son la amenorrea y oligomenorrea.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar de realización del estudio: Servicio de Trasplantes y Clínica de Ginecología de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño del estudio:

Estudio observacional, transversal, descriptivo y prospectivo.

Universo de estudio: Pacientes del sexo femenino trasplantadas de riñón y atendidas en el servicio de Trasplantes.

Criterios de inclusión:

1. Sexo femenino.
2. Adolescentes con estadio puberal Tanner 3.
3. Trasplante renal.
4. Que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Con evaluaciones incompletas de una o más de las mediciones a realizar.

Tamaño de la muestra

Se incluyó a todas las adolescentes que fueron trasplantadas de riñón y que se encontraban en seguimiento por parte del servicio de Trasplantes de esta unidad.

Tipo de muestreo: no probabilístico, de casos consecutivos.

VARIABLES

VARIABLES DEMOGRAFICAS

1. Edad al momento de la evaluación por trastornos menstruales.
2. Índice de masa corporal.
3. Tiempo de evolución del trasplante renal.
4. Etapa del desarrollo puberal.
5. Perfil hormonal.

VARIABLE DEPENDIENTE

- 1.-Tipos de alteraciones menstruales.

VARIABLE INDEPENDIENTE

1. Adolescentes trasplantadas de riñón.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES / CATEGORIAS
Edad al momento de la evaluación	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha en que se realiza el estudio	Edad al momento de la detección de los trastornos menstruales	Cuantitativa discontinua	• Años
Índice de masa corporal	Es una medición estadística que relaciona el peso y la estatura de una persona	Se determinará de acuerdo con el <i>índice de Quetelet</i> = $\text{peso}/\text{talla}^2$	Cualitativa Nominal	• Normal • Desnutrición • Obesidad
Tiempo de evolución del trasplante renal.	Tiempo en años y meses transcurridos desde el trasplante renal a la fecha de inclusión en el estudio.	Tiempo transcurrido desde la primera consulta en nuestra unidad en que se realizó el trasplante renal hasta el momento de la evaluación	Cuantitativa discontinua	• Meses
Etapa del desarrollo puberal	Se define de acuerdo con la evolución de los caracteres sexuales.	Se evaluará tomando en cuenta la clasificación de Tanner y Marshall (Anexo 1)	Cualitativa Ordinal	• Tanner I • Tanner II • Tanner III • Tanner IV • Tanner V
Tipo de alteraciones menstruales	Cualquier trastorno en el ritmo, frecuencia, cantidad o duración del ciclo menstrual; las alteraciones pueden ser únicas o combinadas	Se determinara de acuerdo a las características del ciclo menstrual en base a cantidad, duración e intervalo 6,11-15	Cualitativa Politómica	• Amenorrea • Oligomenorrea • Meno-metrorragia • Hiper-polimenorrea

Perfil hormonal	Se refiere a las mediciones bioquímicas realizadas para detectar alteraciones asociadas a irregularidades menstruales.	Se clasificaran de acuerdo con los valores de laboratorio del perfil hormonal, tiroideo, LH, FSH, prolactina, estradiol.	Cualitativa Politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo: TSH elevada/T4 baja • Hiperprolactinemia: Prolactina > 25 ng/mL • Disfunción ovárica: relación LH:FSH > 2.5
------------------------	--	--	------------------------	---

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Las pacientes se seleccionaron de la consulta externa del servicio de Trasplantes, con revisión de los expedientes clínicos de aquellas que reunieron los criterios de inclusión.
2. A los padres de las niñas que cumplieron con los criterios de inclusión se les solicitó su participación en el estudio. Para ser incluidos, los padres firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo 1), mientras que a las adolescentes se les solicitó carta de asentimiento informado (Anexo 2).
3. En la evaluación inicial se tomó el peso, talla y se realizó exploración física para determinar el estadio del desarrollo puberal mediante la escala de Tanner (Anexo 3). A los padres se les preguntó, en su caso, la edad de inicio del desarrollo puberal, menarca y el patrón menstrual (Anexo 4). La evaluación del desarrollo puberal la realizó la Dra. Juana Serret y la tesista.
4. Se entregó calendario menstrual para el seguimiento por seis meses en las pacientes con ciclos menstruales (Anexo 5).
5. Dentro de los estudios bioquímicos de seguimiento solicitados por su servicio tratante, se solicitó además cuantificación de los niveles séricos de hormonas tiroideas, LH, FSH, estradiol y prolactina.
6. Las pacientes en quienes se identificó alguna alteración menstrual se enviaron a la clínica de Ginecología Pediátrica, donde se decidió continuar con el protocolo de estudio.

Análisis estadístico

Tipo descriptivo de acuerdo con la escala de medición de cada variable. Para las variables con escala de medición cuantitativa se calcularon como medida de tendencia central promedio o mediana, y como medidas de dispersión desviación estándar o valores mínimo y máximo. En el caso de las variables cualitativas, se expresaron con porcentajes y frecuencias simples.

Aspectos éticos

El presente estudio se apegó con las disposiciones del Reglamento de Investigación de la Ley General de Salud. Se consideró de riesgo mínimo ya que los procedimientos que se llevaron a cabo son los que se realizan habitualmente en las adolescentes con trastornos menstruales. Para la inclusión en el estudio. Se solicitará el consentimiento informado a los padres (Anexo 1) y a las adolescentes su asentimiento bajo informado (Anexo 2).

El estudio fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Factibilidad del estudio

El estudio se consideró factible ya que se dispuso de los recursos humanos suficientes.

Recursos económicos: No se requirieron.

RESULTADOS

Durante el período de estudio (julio a diciembre de 2012) se identificaron un total de 19 pacientes adolescentes trasplantadas de riñón que acudían a consulta externa del servicio de Trasplantes, cuyo estadio puberal fuera Tanner 3; 8 pacientes se excluyeron del estudio debido a las siguientes razones: rechazo de trasplante renal (n=1); alta del servicio tratante por mayoría de edad(n=3); y por no aceptar participar en el estudio (n=4). Por lo anterior, el grupo de estudio fue de 11 pacientes. En el cuadro 1 se describen las características generales de las pacientes estudiadas. La edad mínima fue 13 y la máxima 16 años. El diagnóstico de enfermedad renal se estableció entre los 2 y los 12 años, con tiempo de evolución previo a trasplante renal de 10 meses a 10 años. De las pacientes estudiadas, el promedio de duración de la diálisis peritoneal fue de 21.8 meses (rango 1-48 meses) y sólo 6 pacientes requirieron hemodiálisis antes del trasplante renal, con promedio de duración de 7.6 meses (rango 1-18 meses). La edad al trasplante renal osciló entre los 2 y los 15 años de edad. En el momento de la realización de este estudio, el tiempo de evolución posterior al trasplante fue entre 1 y 13 años.

Respecto a la etiología de la enfermedad renal crónica, tanto la glomerulonefritis como la vejiga neurogénica fueron la causa más frecuente con tres casos respectivamente, seguidos de la uropatía obstructiva y etiología desconocida, ambas reportadas en dos pacientes, mientras que una paciente tuvo diagnóstico de granulomatosis de Wegener.

Cuadro 1. Características generales de las 11 pacientes adolescentes trasplantadas de riñón estudiadas.

Característica	Total N (%)
<i>Edad actual (Años)</i>	16**(13-16)***
<i>Edad al diagnóstico de ERC* (Años)</i>	9**(2-12)***
<i>Tiempo de sustitución con diálisis peritoneal</i>	(1-18)***
<i>Tiempo de sustitución con hemodiálisis</i>	(1-48)***
<i>Tiempo de evolución de ERC* antes del trasplante (Años)</i>	2**(0.8-10)***
<i>Edad al trasplante (Años)</i>	13** (2-15)***
<i>Tiempo posterior a trasplante (Años)</i>	3**(1-13)***
Etiología de la ERC*	
<i>Glomerulonefritis</i>	3 (27.3)
<i>Vejiga neurogénica</i>	3 (27.3)
<i>Uropatía obstructiva</i>	2 (18.2)
<i>Desconocida</i>	2 (18.2)
<i>Granulomatosis de Wegener</i>	1 (9)
Estado nutricional	
<i>Normal</i>	7 (63.8)
<i>Obesidad</i>	2 (18.2)
<i>Sobrepeso</i>	1 (9)
<i>Desnutrición</i>	1 (9)
Tratamiento inmunosupresor utilizado	
<i>Sirolimus</i>	5 (45.5)
<i>Ciclosporina</i>	3 (27.3)
<i>Tacrolimus</i>	2 (18.2)
<i>Rapamicina</i>	1 (9)

*ERC: Enfermedad renal crónica; **Mediana; ***Intervalo mínimo y máximo.

En cuanto a la evaluación del estado nutricional con base en el Índice de Masa Corporal (IMC), la mayoría de las pacientes se encontraban con peso normal al momento de realizar la somatometría; seguido de obesidad en una mínima proporción, sólo en dos pacientes; mientras que el sobrepeso y la desnutrición leve se identificaron sólo en una paciente respectivamente.

.Respecto al tratamiento inmunosupresor empleado actualmente en el momento de la captación en el presente estudio, todas las pacientes estudiadas (100%) recibían prednisona y micofenolato en su esquema de

tratamiento; cinco pacientes (46%) reciben además sirolimus; mientras que tres pacientes (27%) reciben ciclosporina; dos pacientes(18%) tacrolimus, y se empleó rapamicina en una paciente (9%).

Las características de la pubertad de las adolescentes estudiadas se presentan en el cuadro 2.

Cuadro 2. Características de la pubertad de las 11 pacientes adolescentes trasplantadas de riñón estudiadas.

Número de caso	Edad actual (Años)	Edad al Diagnóstico de ERC(Años)	Edad al Trasplante Renal (Años)	Telarca (Años)	Pubarca (Años)	Menarca (Años)	Edad Ginecológica (Años)	Tanner Mamario	Tanner Púbico
1	13	6	7	11	12	13	7 Meses	III	III
2	14	4	14	11	12	12	2	IV	IV
3	14	12	14	11	12	13	1	IV	IV
4	15	2	2	11	12	13	2	IV	IV
5	15	12	14	11	12	13	2	IV	IV
6	16	13	13	11	12	13	3	IV	IV
7	16	5	9	11	12	13	3	V	V
8	16	9	9	12	13	14	2	IV	IV
9	16	9	13	12	13	13	3	IV	IV
10	16	13	15	12	13	15	1	IV	IV
11	16	7	7	13	14	NA	NA	III	III

*ERC: Enfermedad renal crónica

La telarca sucedió entre los 11 y 13 años de edad, siendo 11 años la mediana mientras que la pubarca se presentó entre los 12 y 14 años, con mediana de 12 años. La menarca aconteció entre los 12 y los 15 años en 10 de las pacientes, con mediana de 13 años. Asimismo, la edad ginecológica fluctuó de los 7 meses a los 3 años, siendo 2 años la más frecuentemente encontrada en las pacientes. En relación al desarrollo puberal, la mayor parte de las pacientes se encontraban en un estadio IV de Tanner, sólo 2 pacientes en estadio III y 1 paciente en estadio V. En el caso de la paciente 11, la enfermedad renal se diagnosticó a los 7 años y a esa edad se trasplantó; actualmente tiene una edad biológica de 16 años y el desarrollo puberal se encuentra en estadio III de Tanner; la telarca aconteció a los 13 años y la pubarca a los 14 años pero aún

no ha presentado menarca, por lo que se considera detención del desarrollo puberal y la paciente cursa con amenorrea primaria.

Al realizar la evaluación del patrón menstrual (Cuadro 3), en 7 pacientes (70%) de las 10 que ya tenían ciclo menstrual, se consideró normal en cuanto a la duración en días y el intervalo de tiempo entre cada menstruación; en tanto a la cantidad, si bien no se cuantificó en volumen, se consideró normal debido a que las toallas sanitarias utilizadas por las pacientes no fue superior a seis toallas por día.

Cuadro 3. Patrón menstrual en las 11 pacientes adolescentes trasplantadas de riñón estudiadas.

Número de caso	Número de meses evaluados	Número de ciclos menstruales	Duración (Días)	Intervalo (Días)	Patrón Menstrual
1	6	2	4-6	60	Oligomenorrea
2	6	4	4-5	30	Normal
3	6	5	4-6	28	Normal
4	6	5	4-7	28	Normal
5	6	4	4-5	30	Normal
6	6	4	3-5	28	Normal
7	6	4	4-6	28	Normal
8	6	4	4-5	30	Normal
9	6	2	6-7	90	Oligomenorrea
10	6	2	4-5	90	Oligomenorrea
11	6	NA	NA	NA	Amenorrea primaria

La mayor parte de las pacientes estudiadas durante el período de seguimiento de 6 meses, tenían un patrón menstrual normal en relación a la duración, intervalo y cantidad. La alteración menstrual que se detectó con mayor frecuencia fue la oligomenorrea (30%) y sólo 1 paciente reunió criterios para considerarla amenorrea primaria.

En el caso de la paciente 1, la duración del ciclo menstrual fluctuó entre 4 y 6 días pero el intervalo de tiempo entre cada menstruación fue de 60 días. En

tanto en el caso de la paciente 9, el ciclo menstrual duró entre 6 y 7 días mientras que en la paciente 10 tuvo una duración de 4 a 5 días pero en ambas el intervalo entre cada ciclo menstrual fue de 90 días.

En cuanto a los resultados de los estudios hormonales, tanto el perfil tiroideo y los niveles de estradiol fueron normales en todas las pacientes. Se diagnosticó disfunción ovárica en 3 pacientes (27%), ya que la relación de LH:FSH fue superior a 2 (Casos 6,9,10).

El ultrasonido fue reportado normal en 10 pacientes en relación a las dimensiones de endometrio, útero y ovarios. La paciente 6, reunió criterios ultrasonográficos de síndrome de ovarios poliquísticos según lo establecido por Rotterdam (2003) a expensas de aumento de volumen ovárico superior a 10 ml aunado a evidencia de disfunción ovárica en el perfil hormonal aunque sin datos clínicos sugestivos de hiperandrogenismo.

Al integrar cada uno de los aspectos estudiados a las pacientes (Cuadro 4), tenemos que en el caso de la paciente 1 tanto el perfil hormonal como el reporte ultrasonográfico fueron normales mientras que el patrón menstrual fue de oligomenorrea. En tanto en el caso de la paciente 9, el perfil hormonal evidenció disfunción ovárica (LH:FSH = 3.07) lo cual se asoció además a irregularidad menstrual a expensas de oligomenorrea mientras que en la paciente 10 también se detectó disfunción ovárica (LH:FSH = 2.12) así como oligomenorrea y en ambas el reporte ultrasonográfico fue normal por lo que considero que la alteración del ritmo menstrual está en relación a la alteración en la función ovárica y que debido a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario conllevará a ciclos anovulatorios.

Cuadro 4. Perfil bioquímico y ultrasonográfico en las 11 pacientes adolescentes trasplantadas de riñón estudiadas.

Número de caso	Relación LH:FSH	Diagnóstico hormonal	Diagnóstico ultrasonográfico	Patrón menstrual
1	1.11	Normal	Normal	Oligomenorrea
2	1.13	Normal	Normal	Normal
3	1.17	Normal	Normal	Normal
4	1.26	Normal	Normal	Normal
5	0.88	Normal	Normal	Normal
6	6.3	Disfunción ovárica	SOP*	Normal
7	1.21	Normal	Normal	Normal
8	1.01	Normal	Normal	Normal
9	3.07	Disfunción ovárica	Normal	Oligomenorrea
10	2.12	Disfunción ovárica	Normal	Oligomenorrea
11	0.4	Normal	Normal	Amenorrea primaria

*SOP: Síndrome de ovarios poliquísticos. ** Valores normales: LH (MUI/ml) 0.9-14; FSH(MUI/ml) 3.7-12.9; Estradiol Fase folicular Normal hasta 266 pg/ml.

Finalmente en el caso de la paciente 11, al realizar el abordaje diagnóstico de amenorrea (una vez que se ha excluido el embarazo), se consideró amenorrea primaria toda vez que la paciente tiene 16 años y tiene caracteres sexuales secundarios pero no ha habido progresión de desarrollo puberal en los 2 últimos años por lo que se diagnosticó pubertad detenida. La relación LH: FSH fue normal, descartando hipogonadismo hipergonadotrópico como causa de la irregularidad menstrual al no encontrarse aumento en los niveles de LH y FSH; asimismo, toda vez que los niveles séricos de LH y FSH no se encontraban disminuidos, se descartó hipogonadismo hipogonadotrópico. El reporte ultrasonográfico fue normal sin encontrarse alteración anatómica por lo que se continuó el abordaje de la amenorrea catalogándose como primaria. La exploración física no evidenció datos clínicos de virilización por lo que se descartó hiperplasia suprarrenal congénita como causa de la amenorrea

mientras que no reunió criterios de Rotterdam para síndrome de ovarios poliquísticos. Finalmente, tanto el perfil tiroideo y el estradiol fueron normales así como los niveles de prolactina (12.4 ng/ml) descartando que la hiperprolactinemia fuera la causante de la irregularidad menstrual por lo que la paciente aún se continúa en protocolo de estudio.

X DISCUSIÓN

Se ha descrito la presencia de trastornos menstruales en adolescentes trasplantadas de riñón ^(25, 26, 27), pero hasta el momento no se ha publicado algún estudio específico en este grupo en particular; sin embargo, existen publicaciones predominantemente en mujeres adultas donde se han incluido adolescentes, pero sin describir los datos de manera individual para este grupo etario.

La literatura revisada evidenció que las pacientes con nefropatía pueden cursar con alteración en los ciclos menstruales a medida que progresa la falla renal, debido a la inhibición central de liberación de gonadotrofinas, que ocasiona disminución de la secreción de estrógenos por el ovario, condicionando hipogonadismo hipogonadotrófico y amenorrea así como hiperprolactinemia, lo cual revierte al normalizarse los niveles de uremia luego del trasplante renal ⁽¹⁷⁾. En la población estudiada durante el período de seguimiento de 6 meses, la mayor parte de las pacientes, tuvieron un patrón menstrual normal en relación a la duración, intervalo y cantidad, posterior al trasplante renal, lo que coincide con lo referido por Hou y cols. ⁽⁴³⁾, los cuales encontraron que el ciclo menstrual se regulariza dentro del primer año postrasplante renal e incluso tan pronto como a los 6 meses, según lo descrito por Pietrzak y cols. ⁽⁴⁴⁾, lo cual está influenciado por la función exitosa del injerto renal ^(45,46), que como ya se mencionó, existen criterios bioquímicos que la evalúan entre ellos la concentración sérica de creatinina menor a 1.5 mg/dl entre otros ^(36,47). No se ha encontrado diferencia significativa en tanto al ciclo menstrual y a la ovulación en las mujeres receptoras de trasplante renal comparadas con mujeres sanas ^(44,48).

Tauchmanová y cols. ⁽²⁷⁾ evaluaron la función gonadal posterior al trasplante renal en 20 mujeres con edades entre los 23 y 44 años (media: 38 años), reportando que la mitad de ellas presentó alteraciones menstruales, siendo la amenorrea la más frecuente (6 pacientes), con recuperación de los ciclos menstruales entre los 6 y 24 meses posteriores al trasplante, lo que coincide con lo reportado en la literatura ^(43,44). Asimismo, 2 mujeres cursaron con polimenorrea transitoria inmediatamente después del trasplante, una de las

cuales se asoció a un fármaco (ácido acetilsalicílico) y posteriormente remitieron.⁽²⁷⁾

Por otra parte, Kim y cols.⁽²⁸⁾, evaluaron a 31 mujeres trasplantadas de riñón (edad: 15-48 años; media: 38 años) de las cuales casi la mitad de ellas presentó sangrado uterino disfuncional y se documentó irregularidad en los ciclos menstruales en 5 pacientes (16%) mientras que en 3 mujeres (9.7%) se detectó amenorrea y en 2 mujeres (6.5%), dismenorrea. La mediana de duración entre el trasplante renal y el inicio de alteraciones ginecológicas fue de 11 meses (2-129 meses). Asimismo, en relación a la terapia sustitutiva previa al trasplante renal, 22 pacientes (71%), recibieron hemodiálisis; 6 pacientes (19.4%) requirieron diálisis peritoneal continua ambulatoria y sólo 3 pacientes, no tuvieron manejo dialítico antes del trasplante renal. El promedio de duración de diálisis peritoneal antes del trasplante renal fue de 38.8 meses (rango: 1-194 meses), dicha población, el promedio de duración de diálisis peritoneal antes del trasplante renal fue de 38.8 meses (rango: 1-194 meses). En nuestro estudio, el promedio de duración de la diálisis peritoneal fue de 21.8 meses (rango 1-48 meses) y sólo 6 pacientes requirieron hemodiálisis antes del trasplante renal, con promedio de duración de 7.6 meses (rango 1-18 meses).

Otro de los aspectos a evaluar fue la función ovárica, por lo que se agregó la determinación del perfil hormonal con el fin de comparar con lo establecido en la literatura y en caso de encontrar alguna alteración, sustentar la realización de estudios de extensión para establecer tratamiento médico en caso de requerirse. Dado lo anterior, se ha descrito que las pacientes trasplantadas de riñón cursan con niveles bajos de estradiol y niveles altos de FSH comparadas a mujeres sanas⁽²⁸⁾. Por otro lado, hay diferencia en tanto a lo reportado con los niveles de prolactina, ya que algunos estudios reportan niveles elevados en las receptoras de trasplante renal comparadas con mujeres sanas^(28, 49, 50), mientras que otros autores no han encontrado diferencia en dichos valores al compararlos^(46,51).

En relación al tratamiento inmunosupresor, no hay ensayos clínicos aleatorizados sobre su efecto en el ovario humano, pero se ha descrito que algunos de ellos como el sirolimus pueden favorecer la aparición de

alteraciones en el ciclo menstrual y la presencia de quistes ováricos ⁽³⁰⁾. Asimismo, los esteroides incrementan el riesgo de infertilidad debido a la función inhibitoria que ejercen sobre el eje hipotalámico-hipofisario gonadal, interviniendo directamente en la gametogénesis ^(52, 53). Otros como la ciclosporina y el tacrolimus a concentraciones elevadas, se ha descrito intervienen en la unión del estradiol a su receptor ⁽⁵⁴⁾.

En nuestro estudio, todas las pacientes recibían posterior al trasplante renal, un esquema inmunosupresor que incluía combinaciones de tacrolimus, ciclosporina, mofetil micofenolato y esteroide y al correlacionar con el perfil bioquímico, los niveles de estradiol fueron normales en todas las pacientes, a diferencia de lo descrito por Kim y cols. ⁽²⁸⁾, pero se diagnosticó disfunción ovárica en 3 pacientes (27%), ya que la relación de LH:FSH fue superior a 2 (Casos 6,9,10).

Finalmente, en cuanto a la hipótesis propuesta en el presente protocolo de estudio, si bien la oligomenorrea fue la alteración menstrual más frecuentemente encontrada (30%), fue menor a lo reportado en la literatura internacional, aunque hay que considerar el grupo limitado de estudio. La amenorrea sólo se presentó en una paciente, la cual se encuentra aún en protocolo de estudio.

Por lo anterior, como parte del estudio de las pacientes trasplantadas de riñón, se recomienda la medición de los niveles de diferentes hormonas (FSH, LH, estradiol, perfil tiroideo, prolactina) para tratar de orientar la posible etiología de un trastorno menstrual y, en su caso, el tratamiento. Además de identificar a las pacientes con trastornos menstruales es importante determinar la conducta diagnóstico-terapéutica a seguir. Al integrar cada uno de los aspectos estudiados a las pacientes, en el caso de la paciente 1 el perfil hormonal y el ultrasonido fueron normales pero el patrón menstrual fue de oligomenorrea. En tanto la paciente 9, reunió criterios bioquímicos de disfunción ovárica asociado a oligomenorrea al igual que la paciente 10 pero en ambas el reporte ultrasonográfico fue normal por lo que habrá de considerarse que la alteración del ritmo menstrual está en relación a la alteración en la función ovárica y que debido a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario conllevará a ciclos

anovulatorios. Finalmente, en el caso de la paciente 11, se debe realizar el abordaje diagnóstico de amenorrea (una vez que se ha excluido el embarazo), ya que la paciente tiene 16 años, con presencia de caracteres sexuales secundarios pero con pubertad detenida. Se descartó por estudio de gabinete, malformación anatómica y/o alteraciones en la morfología de útero y ovarios. Mientras que en los estudios bioquímicos, se excluyó hipogonadismo hipergonadotrópico, hiperprolactinemia, alteración en perfil tiroideo o en niveles de estradiol, como causa de la irregularidad menstrual. En tanto a la exploración física, no se detectó datos clínicos de virilización ni de hiperandrogenismo. Por lo anterior, la paciente aún continúa en estudio.

Los hallazgos de este estudio son relevantes, tomando en cuenta que no existe un estudio previo de población adolescente trasplantada de riñón, pero es necesario destacar algunas debilidades, entre las que se encuentran el grupo limitado de pacientes así como el tiempo de seguimiento, ya que conforme pase el tiempo puedan presentar trastornos menstruales. Por lo anterior, creemos conveniente continuar con su vigilancia por más tiempo para determinar su comportamiento; esto será motivo de otro estudio. Asimismo, la realización de este estudio permitió la detección de pacientes que no se sabía que tenían problemas de esta naturaleza, por lo cual creemos que podremos brindarles una atención más integral.

XI. CONCLUSIONES

- 1.** La frecuencia de las alteraciones menstruales en adolescentes trasplantadas de riñón fue del 30% en la población estudiada. En este estudio la oligomenorrea fue la más frecuente.
- 2.** Al parecer las alteraciones menstruales se normalizan en el primer año postrasplante renal aunque habrá de continuarse con el seguimiento posterior de las pacientes.
- 3.** Por lo anterior, es necesario que como parte del estudio de adolescentes trasplantadas de riñón se detecten las características del patrón menstrual para identificar aquellas que cursen con trastorno menstrual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz Calvo MT. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2003; 6:429-437.
2. Temborry MC. Desarrollo puberal normal. Pubertad precoz. *Rev Pediatr Aten Prim* 2009; 16: 127-142.
3. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek N, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003: 668-693.
4. Marco-Hernández M, Benítez R, Medranda I, Pizarro C, Méndez MJ. Variaciones fisiológicas normales del desarrollo puberal: edad del inicio puberal, edad de la menarquía y talla. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69: 147-153.
5. Tresguerres J, Castillo C. Fisiología del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico. En: *Anatomía y Fisiología del cuerpo humano*. Fernández-Tresguerres Hernández Jesús. Edit. McGraw-Hill 2009; 79:1007-1022.
6. Schiavon-Ermani R, Jiménez-Villanueva C. Alteraciones menstruales en la adolescencia. *Rev Endocrinol Nutr* 2001; 9:141-153.
7. Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and fertility. *Proceedings of the Nutrition Society* 1994; 53: 113-129.
8. Evans JJ. Modulation of Gonadotropin Levels by peptides acting at the Anterior Pituitary Gland. *End Reviews* 1999; 20 (1):46-67.
9. Quinton ND, Smith RF, Clayton PE, Gill MS, Shalet S, Justice SK et al. Leptin binding activity changes with age. The link between Leptin and Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (7): 2336-2341.
10. Hawkins SM, Matzuk MM. Menstrual Cycle: Basic Biology. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1135: 10–18.
11. Serret-Montoya J, Hernández-Cabeza A, Mendoza-Rojas O, Cárdenas-Navarrete R, Villasis-Keever MA. Alteraciones menstruales en adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69 (1): 63-76.

12. Gayon E, Sam S. Hemorragia genital anormal en niñas y adolescentes. Abordaje clínico y terapéutico. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27 (2): 84-95
13. Zerpa de Miliani Y. Trastornos menstruales de la adolescente. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2005; 3: 13-20.
14. Schiavon-Ermani R. Alteraciones menstruales en la adolescencia (2ª.Parte). *Acta Pediatr Mex* 2000; 21(5): 184-191.
15. Escobar V, Pipman R, Arcari A. Trastornos del ciclo menstrual en la adolescencia. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108: 363-369.
16. Cochrane R. Regan L. Undetected gynaecological disorders in women with renal disease: *Human Reproduction.* 1997; 12: 667–670.
17. De La Parra I. Oizerovich S, Escobar de Fernandez M. Alteraciones del eje reproductivo por enfermedades crónicas o sistémicas, sustancias tóxicas y drogas ilícitas”. *Reproducción Humana* 2000: 2: 21.
18. Bierman M, Nolan H. Menstrual function and renal transplantation. *Obstetrics and Gynecology* 1977; 49 (2): 186-189.
19. Arikan DC, Bozkurt S, Arikan I, Turgut E. Hormone profiles and their relation with menstrual cycles in patients undergoing hemodialysis. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2011; 8 (1): 32-39.
20. Neinstein L. Menstrual dysfunction in pathophysiologic states. *West J Med* 1985; 143: 476-484.
21. Rice GG. Hypermenorrhea in the young hemodialysis patient. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 539-543
22. Cecka, JM. The UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transplant* 2002; 16: 1-20.
23. Kokot F, Wiecek A. Function of endocrine organs in kidney transplant patients. *Ann Transplant* 1996; 1: 23-28.
24. Koutsikos D, Sarandakou A, Agroyannis B, Tzanatos H, Tsoutsos D. The effect of successful renal transplantation on hormonal status of female recipients. *Ren Fail* 1990; 12: 125-132.

25. Handelsman D. Hypothalamic-Pituitary Gonadal Dysfunction in Renal Failure, Dialysis and Renal Transplantation. *Endocrine Reviews* 1985; 6 (2): 151-182.
26. Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M. Reproduction in women with end-stage renal disease and effect of kidney transplantation: *Iranian J Kidney Dis* 2007; 1:12-15.
27. Tauchmanova L, Carrano R, Sabbattini M, De Rosa M, Orio F, Palomba S et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis function after successful kidney transplantation in men and women. *Human Reproduction* 2004; 19(4): 867-873.
28. Kim JM, Song RJ, Kim MJ, Lee DY, Jang HR, Kwon CH et al. Hormonal differences between female kidney transplant recipients and healthy women with the same gynecologic conditions. *Transplantation Proceedings* 2012; 44: 740-743.
29. Noguera A, Massó J, Soy D, Codina C, Ribas J. Sirolimus: una nueva alternativa en el tratamiento inmunosupresor. *Farmacia Hospitalaria* 2002; 26 (2): 96-106.
30. Braun M, Young J, Reinier C, Poster D, Serra A, Wüthrich RP. Ovarian toxicity from sirolimus. *N Eng J Med* 2012; 366 (11): 1062-1064.
31. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (5): 685-690.
32. Watnick S, Rueda J. Reproduction and contraception after kidney transplantation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 308-312.
33. Woo KH, Jung SH, Hee KT, Han DJ, Seok YW, Park S-K. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation* 2008; 85: 1412-1419.
34. Mastrobattista JM, Katz AR. Pregnancy after organ transplant. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31:415-428.

35. Watnick S. Pregnancy and contraceptive counseling of women with chronic kidney disease and kidney transplants. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14:126-131.
36. EBPG (Expert group on renal transplantation). European best practice guidelines for renal transplantation. Seccion IV: Long term management of the transplant recipient. IV. 10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (4):50-55.
37. Cararach V, Carmona F, Monleon F. Pregnancy after renal transplantation: 25 years experience in Spain. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:122.
38. Keller F, Griebhammer M, Haussler U. Pregnancy and renal failure: the case for application of dosage guidelines. *Drugs* 2001; 61:1901.
39. Pezeshki M, Taherian AA, Gharavy M. Menstrual characteristics and pregnancy after renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85: 119.
40. Davison JM. Pregnancy in renal allograft recipients problems, prognosis and practicalities. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994; 8:501-525.
41. McKay DM, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organ: effects on mother and child. *N Engl J Med* 2006; 354: 1281-1293.
42. Estes CM, Westhoff C. Contraception for the transplant patient. *Seminars in Perinatology* 2007; 31: 372-377.
43. Hou SH: Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 60.
44. Pietrzak B, Wielgos M, Kaminski P, Jabiry-Zieniewicz Z, Bobrowska K. Menstrual cycle and sex hormone profile in kidney-transplanted women. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27:198.
45. Kim JH, Chun CJ, Kang CM, Kwak JY. Kidney transplantation and menstrual changes. *Transplant Proc* 1998; 30:3057.
46. Pietrzak B, Cyganek A, Jabiry-Zieniewicz Z, Bobrowska K, Durluk M, Paczek L et al: Function of the ovaries in female kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38:180.
47. Merkatz IR, Schwartz GH, David DS, Stenzel KH, Riggio RR, Whitsell JC. Resumption of female reproductive function following renal transplantation. *JAMA* 1971; 216:1749.

48. Yildirim Y, Tinar S, Yildirim YK, Inal M. Comparison of pituitary-ovarian function in patients who have undergone successful renal transplantation and healthy women. *Fertil Steril* 2005; 83:1553.
49. Phocas I, Sarandakou A, Kassanos D, Rizos D, Tserkezis G, Koutsikos D. Hormonal and ultrasound characteristics of menstrual function during chronic hemodialysis and after successful renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 37:19.
50. Ferraris JR, Domene HM, Escobar ME, Caletti MG, Ramirez JA, Rivarola MA. Hormonal profile in pubertal females with chronic renal failure: before and under haemodialysis and after renal transplantation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 115: 289.
51. Koutsikos D, Sarandakou A, Agroyannis B, Tzanatos H, Tsoutsos D, Phocas I et al: The effect of successful renal transplantation on hormonal status of female recipients. *Ren Fail* 1990; 12:125.
52. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med* 1998; 129: 229.
53. Whirledge S, Cidlowski JA: Glucocorticoids, stress, and fertility. *Minerva Endocrinol* 2010; 35:109.
54. Rao BR: Isolation and characterization of an estrogen binding protein which may integrate the plethora of estrogenic actions in non-reproductive organs. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 65:3.

ANEXO 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: Alteraciones menstruales en adolescentes trasplantadas de riñón.

1. Propósito del estudio. Conocer el tipo de alteraciones menstruales que tienen las pacientes adolescentes trasplantadas de riñón. Su participación es completamente voluntaria.

2. Procedimientos. Si usted (es) aceptan que su hija participe en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

a) Del expediente clínico, se tomarán algunos datos relacionados con la temática del estudio en cuestión.

b) Si su hija tiene ya ciclos menstruales se preguntará sobre su frecuencia y duración y se le dará un calendario para que durante los siguientes 3 meses se anote los días que la paciente tiene sangrado.

c) A la pacientes se le realizará una exploración física para la toma de peso, estatura y verificar el estado actual del desarrollo de los caracteres sexuales. Posteriormente, se le tomará una muestra de la sangre de 5 mL para conocer los niveles de las hormonas que hacen que las pacientes tengan periodos menstruales (prolactina, hormonas sexuales y hormonas tiroideas).

Posibles riesgos. La punción venosa para la toma de sangre puede ocasionar ligera molestia, dolor y rara vez la formación de un moretón.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio. En caso que se detecten alteraciones en alguno de los estudios realizados a su hija, se determinará la necesidad de llevar a cabo algún tipo de intervención; por ejemplo, el envío a la clínica de Ginecología para que se le den los cuidados necesarios.

3. Privacidad y confidencialidad. La información que se obtenga como parte de este estudio es estrictamente confidencial. Sólo el equipo de investigación del IMSS tendrá acceso a su información. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hija.

5. **Datos de los investigadores.** Este estudio está a cargo de la Dra. Juana Serret Montoya, Encargada del Servicio de Escolares y Adolescentes y del Servicio de Ginecopediatría. Si tiene dudas del protocolo se le puede contactar de lunes a viernes de 8 a las 15 horas directamente en su oficina, o bien, al teléfono 56276900 ext. 22501.

Declaración de consentimiento informado. Se nos ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además hemos leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y Firma del Padre

Nombre y Firma de la Madre

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado. Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que el/ella entiende la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del Investigador

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y firma del Testigo 1

Fecha

Nombre y firma del Testigo 2

Fecha

ANEXO 2
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: Alteraciones menstruales en adolescentes trasplantadas de riñón.

1. **Propósito del estudio.** Conocer el tipo de alteraciones menstruales que tienen las pacientes adolescentes trasplantadas de riñón. Tu participación en este estudio es completamente voluntaria.
2. **Procedimientos.** Si tú aceptas participar ocurrirá lo siguiente: se recabará información de tu expediente clínico, te haremos una exploración física, y te tomaremos una muestra de sangre (5 mL aprox) mediante una punción de la vena para conocer el estado de tus hormonas en la sangre. Esta punción te puede ocasionar ligera molestia, dolor o un moretón, pero se tomará con cuidado por uno de los médicos.
3. **Beneficios.** Los resultados de los estudios realizados estarán disponibles si tú lo deseas saber en cualquier momento. Si detectamos algún problema te lo haremos saber y, de ser necesario, te realizaremos otros estudios lo cual te lo iremos informando.

Si estás de acuerdo, por favor anota tu nombre a continuación:

Yo _____

Acepto participar en el estudio

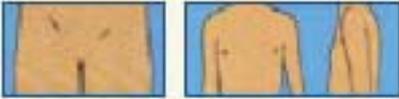
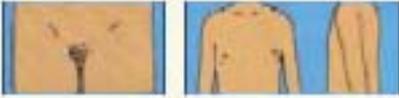
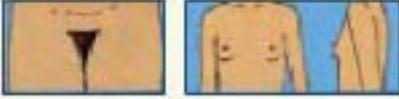
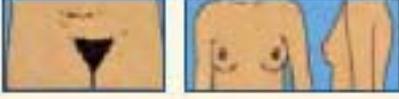
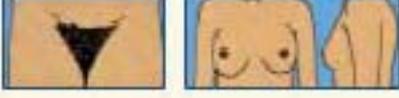
Fecha

ANEXO 3

ESCALA DE TANNER⁽²⁾

Tasobay/Clínica M. González/Abrazo normal. Federación perz

Figura 2. Escala de Tanner en niños

	Estadio 1. Pecho con fati. U. no ve la pibica
	Estadio 2. B. con mamario y/o pibica no rizada; escoto, en labio s. m. ag. es.
	Estadio 3. Aumenta v. e. s. de pecho y área vello rizada; bost; y oscuro sobre l. bis.
	Estadio 4. Areola y pezón sobrelevado sobre mama vello e. l. no rizado adulto; no sobre m. u. es.
	Estadio 5. Pecho adulto, área no sobrelevada vello adulto; zona medial m. u. es.

Tanner de Tanner 1962

ANEXO 4

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLOXXI HOSPITAL DE PEDIATRIA
 GINECOLOGIA PEDIATRICA. PACIENTES POSTRANSPLANTE RENAL
 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha de elaboración: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Nombre <input style="width: 95%;" type="text"/>	
Afiliación <input style="width: 95%;" type="text"/>	
Telefono <input style="width: 95%;" type="text"/>	
Fecha de nacimiento <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> día mes año	
Fecha de diagnóstico <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> día mes año	Tempo de evolución <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mes año
Tratamiento Sustitutivo	
Predialisis: <input type="checkbox"/> Dialisis: <input type="checkbox"/> Hemodialisis: <input type="checkbox"/>	
Edad de Telarca: <input type="text"/> años Edad de Pubarquia: <input type="text"/> años Edad de Menarca: <input type="text"/> años	
MEDICAMENTOS QUE TOMA ACTUALMENTE Y DOSIS	
1.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
2.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
3.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
4.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
5.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
6.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
7.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
8.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
9.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
10.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
11.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
12.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
13.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
14.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
Fecha de entrega de la información <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> día mes año	

PREVIO AL TRASPLANTE	
Tanner Mamario <input type="text"/> <input type="text"/> y Pubico <input type="text"/> <input type="text"/>	
Intervalo entre menstruaciones: <input type="text"/> días Duración de menstruación: <input type="text"/> días Numero de toallas sanitarias utilizadas: <input type="text"/> <input type="text"/> Tipo de toalla: Regular <input type="checkbox"/> Nocturna <input type="checkbox"/> Dismenorrea SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tratamiento SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuál? <input style="width: 50%;" type="text"/>	
POSTERIOR AL TRASPLANTE	
Tanner Mamario <input type="text"/> <input type="text"/> y Pubico <input type="text"/> <input type="text"/>	
Intervalo entre menstruaciones: <input type="text"/> días Duración de menstruación: <input type="text"/> días Numero de toallas sanitarias utilizadas: <input type="text"/> <input type="text"/> Tipo de toalla: Regular <input type="checkbox"/> Nocturna <input type="checkbox"/> Dismenorrea SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tratamiento SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuál? <input style="width: 50%;" type="text"/>	

SOMATOMETRIA			
Peso: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg			
Talla: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm			
IMC: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
SZ: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> PC: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
TA sistólica: <input type="text"/> <input type="text"/> mm Hg			
diastólica: <input type="text"/> <input type="text"/> mm Hg			
PARACLINICOS			
Colesterol total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Colesterol HDL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Colesterol LDL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Colesterol VLDL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Triglicéridos	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Glucosa	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Hb glicosilada	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> %	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
ESTUDIOS HORMONALES			
LH	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	TSH	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
FSH	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	T3l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Estradiol	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	T3t	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Prolactina	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	T4l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		T4t	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ULTRASONIDO			
Dimensiones de útero		<input type="text"/>	
Dimensiones de cuerno derecho		<input type="text"/>	
Dimensiones de cuerno izquierdo		<input type="text"/>	
Endometrio		<input style="width: 50%;" type="text"/>	

ANEXO 5

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
Ene																															
Feb																															
Mar																															
Abril																															
May																															
Jun																															
Jul																															
Ago																															
Sept																															
Oct																															
Nov																															
Dic																															

CANTIDAD

- Normal
- Poco (O)
- Mucho (M)
- Manchado (/)

Nombre _____

No. Seguro Social _____

Fecha de tu primera regla _____

Edad actual _____

Fecha última regla: _____

Fecha entrega calendario (día/mes/año):