



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE ALTERACIONES PUBERALES
CLÍNICAS Y HORMONALES EN PACIENTES
ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
EN HEMODIÁLISIS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ZYANYA GABRIELA TOVAR TORRES

DIRECTOR DE TESIS: DRA. IRMA DEL MORAL ESPINOSA.
DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. HORACIO MÁRQUEZ G.

Ciudad de México, Febrero de 2010





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.

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO.



DRA. IRMA ESTHER DEL MORAL ESPINOSA

DIRECTOR DE TESIS: MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE
NEFROLOGIA PEDIATRICA.



DR. HORACIO MARQUEZ GONZALEZ

TUTOR METODOLÓGICO: MÉDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD DE
INVESTIGACIÓN EN MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA.

DEDICATORIAS

A mis padres por su apoyo incondicional durante cada día de este camino lleno de sueños.

A mi hermana por su gran paciencia y aliento para cumplir todos mis retos que me he propuesto.

A los niños, pacientes invencibles que me enseñan a vivir día a día.

A la Dra. Jessie Zurita por compartir su trabajo, tiempo y conocimientos para poder realizar este trabajo.

A la Dra. Valadéz Reyes y a la Laboratorista Morales Hernández por su apoyo en la elaboración de este trabajo.

A mis maestros, Dr. Romo, Dr. Valverde, Dra. Del Moral, Dr. Franco y Dr. Velázquez por su tiempo y enseñanzas.

CONTENIDO

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN.....	7
ANTECEDENTES	9
MARCO TEÓRICO.....	13
Alteraciones puberales y abordaje diagnóstico.....	13
Alteraciones menstruales en la adolescencia.....	14
Abordaje diagnóstico de las adolescentes con trastornos menstruales	15
Disfunción gonadal en mujeres adolescentes.....	16
Disfunción gonadal en varones adolescentes.....	16
Alteraciones puberales en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)....	17
Fisiopatología de las alteraciones puberales en la enfermedad renal crónica	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN...	22
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVOS	24
HIPÓTESIS GENERALES	24
METODOLOGÍA	25
ASPECTOS ÉTICOS	37
RESULTADOS.....	39
DISCUSIÓN.....	47
CONCLUSIONES.....	52
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	54
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	55
BIBLIOGRAFIA	56
ANEXOS.....	63

RESUMEN

Introducción: Durante la pubertad, el niño experimenta cambios somáticos y psicológicos que progresan ordenadamente, hasta alcanzar la talla adulta, la madurez psicosocial y la fertilidad. En la actualidad aún no están del todo definidos los posibles mecanismos involucrados en la enfermedad renal crónica (ERC) que afecten el desarrollo normal de la pubertad. A medida que la enfermedad renal progresa, se instala un hipogonadismo-hipogonadotrófico y amenorrea, con mayor riesgo de osteoporosis así como de osteodistrofia renal. El pronóstico de vida en pacientes pediátricos con ERC ha mejorado con el paso de los años, por lo que se les debe ofrecer una adecuada calidad de vida en etapa adulta, lo cual implica identificar y mejorar sus condición desde su diagnóstico, incluyendo el desarrollo sexual y los otros sistemas involucrados con las hormonas sexuales para un adecuado desarrollo psicosocial en la vida adulta y fertilidad.

Objetivo: Describir la frecuencia y el tipo de las alteraciones puberales clínicas y hormonales en pacientes mayores de 8 años con ERC en hemodiálisis.

Material y métodos: El presente estudio es un brazo de un protocolo en proceso con número de folio HIM 2017-131 FF. Se realizó un estudio transversal donde se incluyeron a todos los pacientes mayores de 8 años de edad en tratamiento con hemodiálisis del servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Infantil de México, Federico Gómez. Se les hizo una evaluación clínica, hormonal y radiológica para determinar si existe alguna alteración de la etapa puberal.

Resultados: En el periodo de Enero a Junio del 2018 se identificaron un total de 28 pacientes. Se excluyeron 4 pacientes por no haber completado la evaluación clínica y a 3 pacientes por encontrarse en estadio de Tanner 1. Se analizaron 21 pacientes con media de edad de 14 años, con predominio de sexo femenino en 62%. El 33% de los sujetos presentaron alguna alteración puberal. El 40% de los varones se reportó con hipogonadismo. El 30% de las pacientes mujeres presentaron alteración puberales relacionados a trastornos menstruales. El estado de nutrición promedio se reportó alterado con tendencia hacia la desnutrición.

Conclusiones: Menos del 50% de los pacientes estudiados presentaron alguna alteración puberal clínica y hormonal. No hubo diferencia significativa entre los pacientes que presentaron y no presentaron alteraciones respecto a la toma de medicamentos o perfil tiroideo.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es el período final del crecimiento y maduración del niño en el que se alcanza la capacidad reproductiva. Es una etapa de transición entre la infancia y la edad adulta, la cual comienza cuando aparecen los caracteres sexuales secundarios y aumenta la velocidad de crecimiento. Durante la pubertad, el niño experimenta cambios somáticos y psicológicos que progresan ordenadamente, hasta alcanzar la talla adulta, la madurez psicosocial y la fertilidad ⁽¹⁾.

En la niñas, la menarca se ha considerado como uno de los principales signos de la pubertad, la presentación periódica del sangrado menstrual es reflejo de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Cuando los ovarios son normales, hay una adecuada respuesta de maduración del endometrio permeabilidad anatómica de las vías genitales inferiores, además de la función normal de la hormona de crecimiento, prolactina y las hormonas tiroideas ⁽¹⁻⁴⁾.

La ERC se asocia con trastornos neuroendocrinos, desaceleración del crecimiento y disfunción sexual, los cuales pueden aparecer desde la pubertad ⁽⁵⁾.

Dentro de las alteraciones puberales, la que tiene mayor importancia en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es la pubertad retrasada. Se define como la ausencia de caracteres sexuales secundarios. En varones ausencia del crecimiento testicular (volumen testicular menor de <4 ml) y en las niñas ausencia de la telarca después de la edad de 14 años o ausencia de menarca después de los 15 años de edad ⁽⁶⁾.

La etiología de los trastornos menstruales se puede clasificar de acuerdo con su origen en tres grupos, de origen orgánico, iatrogénico y sangrado uterino anormal; el de origen orgánico, es el que ocurre en pacientes con enfermedades sistémicas como la enfermedad renal crónica (ERC) ⁽⁷⁾. En las mujeres, el hipogonadismo se puede manifestar a través de pubertad retrasada y alteraciones menstruales, que es una de las manifestaciones más estudiadas en

este grupo de pacientes. Las mujeres con ERC además, sufren una variedad de problemas ginecológicos, que con frecuencia no son reconocidos ⁽⁸⁾. Después de la menarca, la progresión a la falla renal puede condicionar deterioro de la ciclicidad menstrual, conduciendo a ciclos irregulares y anovulatorios, describiéndose que el patrón menstrual típico: oligomenorrea y la amenorrea ⁽⁹⁾.

La prevalencia de hipogonadismo en varones con ERC se ha reportado entre 24% y 66%. Dentro de las manifestaciones que se esperaría en los pacientes varones es el retraso puberal o detención en el desarrollo de la pubertad secundario al hipogonadismo ⁽¹⁰⁾.

ANTECEDENTES

Desde la década de los ochenta, se ha publicado diversos estudios sobre la frecuencia de alteraciones menstruales en mujeres con ERC, sin embargo, la participación en estos estudios de pacientes en edad pediátrica es muy limitada.

En 1979, Rice y col. describen el comportamiento de 24 mujeres con ERC; reportó 22 pacientes (92%) que antes de la diálisis tuvieron oligomenorrea, 18 de las cuales evolucionaron a amenorrea. Cuando se sometieron a hemodiálisis, 15 pacientes restablecieron periodos menstruales, donde 11/15 se enviaron a consulta ginecológica por sangrado uterino disfuncional ⁽¹¹⁾.

En 1997 en la ciudad de Nueva York, se evaluaron a 76 mujeres de 15 a 59 años de edad con ERC, 52 en hemodiálisis y 24 en diálisis peritoneal. Las pacientes reportaron menstruaciones antes del inicio de la terapia en un 75% y posteriormente sólo en un 42% ⁽¹²⁾.

En Tokio, Japón en 1998 se publicó un estudio donde evaluaron 25 pacientes con ERC con edad de 24 a 48 años, quienes se encontraban en hemodiálisis. Trece pacientes (52%) con ciclos menstruales regulares; 12 (48%) con trastornos menstruales, 6 con oligomenorrea y 6 amenorrea, en 3, la amenorrea fue normo-gonadotrópica, y en las 3 restantes, hipergonadotrópica. Asimismo los autores reportan que, antes del inicio con hemodiálisis, todas las pacientes tenían ciclos menstruales regulares (25-30 días) ⁽¹³⁾.

Se han descrito trastornos menstruales en pacientes con trasplante renal como el que describe Ghazizadeh y col. en el 2003 que analizó 114 pacientes con trasplante renal, de las cuales el 49% tenían menstruación normal, oligomenorrea, hipomenorrea o amenorrea en el 31.2%, mientras que hipermenorrea en el 19.8% ⁽¹⁴⁾.

Las alteraciones en los varones secundarias al hipogonadismo pueden ser difíciles de detectar ya que se necesita un seguimiento de mínimo 4 meses para observar la variación del volumen testicular, sin embargo, la asociación entre la deficiencia de testosterona y la anemia en pacientes con ERC ha sido

recientemente estudiada y se encontró que los niveles de testosterona se asociaban negativamente con los niveles de hemoglobina en modelos uni y multivariados ⁽¹⁵⁾. Los pacientes con ERC tenían 5 veces más probabilidades de ser anémicos si tenían bajos niveles de testosterona. También hubo una asociación inversa entre los niveles de testosterona y los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), convirtiendo la testosterona en un posible blanco para los pacientes que son hipoactivos a las AEE ⁽¹⁶⁾.

En pacientes que se encuentran en hemodiálisis, la alteración menstrual más común es la hipermenorrea, con una prevalencia del 50%; sin embargo, en un estudio de Holley, et.al. realizado en 2004, se hace referencia a que no hubo diferencia en cuanto a la terapia de sustitución ya que se concluyó que es la misma frecuencia en cuanto a los trastornos menstruales en las pacientes que estuvieran en diálisis o hemodiálisis ⁽¹⁷⁾.

Las diferentes hormonas que influyen en el desarrollo de la pubertad pueden encontrarse de alguna manera alteradas, explicando así las alteraciones clínicas que presentan los pacientes con ERC.

En un estudio realizado en Francia en el año 2002, en pacientes con hiperprolactinemia, las anomalías menstruales ocurrieron con menos frecuencia en pacientes con macroprolactinemia en comparación con pacientes con hiperprolactinemia verdadera (39% vs 49%) ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, todos los pacientes mostraron niveles de prolactina que estuvieron por encima del valor normal, independientemente de tener un patrón menstrual normal o anormal; una explicación de este comportamiento podría ser la presencia de macroprolactinemia en niñas con ERC ⁽¹⁹⁾.

La presencia de los problemas tiroideos en pacientes con ERC es relativamente frecuente; En el 2009 en la Ciudad de México se documentó en población pediátrica el 28% de trastornos tiroideos de 50 pacientes con ERC en tratamiento con diálisis, siendo el hipotiroidismo subclínico el trastorno más frecuente, seguido del síndrome de eutiroideo enfermo y dos casos de

hipotiroidismo primario fueron detectados ⁽²⁰⁾.

Un meta-análisis realizado por Xu et.al. en 2016, donde se incluyeron 12 estudios con un total de 14,766 pacientes en diálisis encontró una asociación entre mayor mortalidad y niveles séricos bajos de T3 y T4 ⁽⁵⁾.

Así como hay estudios donde se ha evaluado la frecuencia de trastornos menstruales en pacientes con ERC, existen otros donde se han establecido las posibles causas de dichos trastornos. Como el estudio de Kawashima y col. que en 1998 en Japón donde se evaluaron 22 pacientes con edad de 24 a 48 años que se encontraban en hemodiálisis y con trastornos menstruales. Los niveles séricos de prolactina fueron significativamente mayores en las mujeres con sangrados abundantes o frecuentes (n = 9) que en las que tenían con oligomenorrea o amenorrea (n = 13), y aunque los niveles séricos de LH eran muy elevados, no hubo diferencia entre los dos grupos ⁽¹³⁾.

Lim y col. al analizar nueve pacientes en edad reproductiva, sugieren que la ERC condiciona problemas en el eje hipotálamo-hipofisario, ya que 8/9 pacientes tenían niveles de LH y FSH normales o bajos, solo en un caso estaban elevados. El estradiol fue bajo en 7/9. La progesterona fue indetectable en siete pacientes, y baja en dos. En 8/9 pacientes también los niveles de prolactina estaban elevados, y en cinco de las cuales se detectó la galactorrea ⁽²¹⁾.

Skórzewska y cols. en el 2006, se analizaron 63 mujeres con edades de 18 a 45 años en hemodiálisis se evaluó la morfología del endometrio y su correlación con el perfil hormonal. En el 79% la morfología del endometrio era atrófico en las pacientes con amenorrea secundaria. En el análisis se encontró asociación de la morfología del endometrio con los niveles de estradiol ⁽²²⁾.

Gracapalena y cols. 2009 estudiaron 47 mujeres; 5 diálisis peritoneal y 42 en hemodiálisis. En todas las pacientes los valores séricos de FSH, LH y estrógenos fueron normales, sin haber diferencia entre las que mujeres con ciclo

menstrual normales y con amenorrea. Sin embargo, los niveles de prolactina en todas las pacientes se encontraron por encima del valor normal, independientemente de su patrón menstrual ⁽¹⁹⁾.

MARCO TEÓRICO

Al comienzo de la pubertad aumentan los niveles basales de hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) en respuesta a la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo cual estimula la producción de esteroides sexuales gonadales (2). Los mecanismos que participan en la secreción hipotalámica de GnRH son señales metabólicas que incluyen el peso y el porcentaje de grasa corporal, así como neurotransmisores inhibitorios y estimulatorios, aminoácidos como el GABA y el N-metil-D-aspartato, la leptina, el sistema opioide, las endorfinas, los esteroides suprarrenales y la insulina e IGF-1 (23–27).

En las niñas, la aparición de la menarca se ha considerado como uno de los principales signos de la pubertad, sin embargo el eje hipotálamo-hipófisis-ovario continúa su proceso de maduración durante aproximadamente 5 años después de este proceso (1). El ciclo menstrual es producto de la interacción de diferentes hormonas; la GnRH se secreta en forma pulsátil e induce la síntesis y liberación de LH y FSH que, a su vez, actúa sobre el ovario donde se induce la secreción de los esteroides sexuales (7).

Alteraciones puberales y abordaje diagnóstico

Se ha reportado que la causa más frecuente de las alteraciones en el adecuado desarrollo puberal es debido a un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (53%), la cual se clasifica como una variante normal de crecimiento, seguido por el hipogonadismo-hipogonadotrófico funcional (enfermedades crónicas descompensadas como enfermedad renal crónica) o Hipogonadismo-hipogonadotrófico e Hipogonadismo-hipergonadotrófico (daño a las gónadas) (28,29).

El abordaje diagnóstico incluye la evaluación clínica completa, edad ósea, estudios generales de laboratorio (30), ecografía pélvica para evaluar la anatomía y la madurez: la presencia de folículos ováricos que nos hablaría de una

estimulación hipofisiaria adecuada ⁽³¹⁾. Con respecto a estudios hormonales, la elevación de LH y FSH con niveles bajos de estradiol (EE) o testosterona (TT) en un paciente clínicamente prepuber, nos apoya al diagnóstico de hipogonadismo-hipergonadotrófico ⁽³²⁾. Sin embargo en los pacientes con hipogonadismo-hipogonadotrófico, los estudios hormonales nos identificaran niveles bajos de LH, FSH, TT o EE. Un tratamiento conservador puede adaptarse a muchos pacientes con sospecha de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo o un hipogonadismo-hipogonadotrófico funcional. Sin embargo, en algunos casos, el tratamiento para la pubertad retrasada se puede dar en sujetos con retraso constitucional que estén interesados en iniciar la pubertad en vez de esperar, así como aquellos casos que tienen una causa patológica evidente de hipogonadismo-hipogonadotrófico o incertidumbre de diagnóstico entre retraso constitucional o hipogonadismo-hipogonadotrófico idiopático. Los objetivos del tratamiento son avanzar el crecimiento de los pacientes y permitir llegar a desarrollar las características sexuales secundarias y particularmente en los pacientes con una alteración patológica que condicione el hipogonadismo, preservar el depósito de calcio al hueso y evitar alteraciones óseas a largo plazo como una osteoporosis prematura ⁽³³⁾.

Alteraciones menstruales en la adolescencia

De manera general, 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: ⁽³⁴⁻³⁷⁾

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. Sangrado uterino anormal crónico se define como la presencia de un sangrado uterino anormal por lo menos durante 4 a 6 meses con incremento en los intervalos (< 24 días), duración (>8 días) o cantidad (> 6 toallas por día).
3. Sangrado uterino anormal agudo definido como un episodio único de hemorragia uterina severa que es suficiente para requerir intervención inmediata para evitar mayor pérdida de sangre.
4. Hemorragia intermenstrual definida como el sangrado uterino que ocurre entre ciclos menstruales regulares ^(38,39).

En adolescentes, la frecuencia de las alteraciones menstruales es del 20%. En el 85% de los casos es debido a disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-ovario ⁽³⁷⁾.

La etiología de los trastornos menstruales se puede clasificar de acuerdo a su origen en tres grupos:

- orgánico, que ocurre en pacientes con enfermedades sistémicas como la enfermedad renal crónica (ERC) ⁽⁷⁾.
- iatrogénico (por ejemplo, por administración de hormonales).
- sangrado uterino disfuncional (SUD) se considera como inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Este último, es un diagnóstico de exclusión una vez que se descarta todas las causas anteriores ^(5,27,34,40,41).

Abordaje diagnóstico de las adolescentes con trastornos menstruales

- 1) 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.
- 2) Exploración física: se debe evaluar el estado nutricional y etapa del desarrollo puberal, tanto mamario como púbico, con la escala de Tanner.

- 3) 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 ⁽¹⁶⁾.

Disfunción gonadal en mujeres adolescentes

De manera general, las adolescentes que ya completaron su desarrollo puberal y han presentado menarca, la mejor forma de identificar la presencia de disfunción gonadal es con las alteraciones menstruales ⁽³⁴⁻³⁷⁾.

En pacientes adolescentes en la población general, 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-ovario ⁽³⁷⁾.

Disfunción gonadal en varones adolescentes

Los marcadores clínicos que definen el inicio de la pubertad en los hombres son la escala de Tanner que para varones describe el crecimiento genital progresivo y del vello púbico que, al igual que en las mujeres, se divide en 5 estadios; el volumen testicular se mide por medio del orquidómetro de Prader y se considera que está sujeto a una menor variación entre observadores que la escala de Tanner; y otras características sexuales secundarias como el cambio de voz y la presencia de la primera eyaculación (espermarquia) que son marcadores tardíos de la pubertad que su estudio es un reto para los investigadores ya que se investiga por medio de interrogatorio directo o muestras repetitivas de espermaturia que pueden resultar falsos negativos ⁽⁷⁾.

Cuando los varones adolescentes ya iniciaron el crecimiento del volumen peneano y testicular, identificar la presencia de una disfunción gonadal se vuelve más complicado que en las mujeres. Lo esperado es una disminución en las erecciones matutinas, en la libido y en casos severos hasta disminución del

volumen testicular; sin embargo, estos datos pueden ser inespecíficos en pacientes adolescentes, que habitualmente no tienen una vida sexual activa. Ante esto, el diagnóstico principalmente se realiza con la determinación de los niveles hormonales de LH, FSH y TT, en donde se espera una disminución de los niveles de testosterona, acompañado de disminución de la LH y FSH en casos de hipogonadismo hipogonadotrófico o elevación de LH y FSH en casos de hipogonadismo hipergonadotrófico (7,29).

Alteraciones puberales en pacientes con enfermedad renal crónica

Dentro de las manifestaciones que se esperaría en los pacientes varones es el retraso puberal o detención en el desarrollo de la pubertad secundaria al hipogonadismo; en este aspecto los cambios son sutiles, ya que la disminución en la progresión de la pubertad se observa al identificar que no hay un aumento del volumen testicular en un promedio de 6-8 meses (10,42,43).

En los varones adultos con ERC el hipogonadismo puede afectar a múltiples sistemas y manifestarse con disfunción que incluye baja libido, dificultades con el orgasmo, satisfacción sexual general baja y disfunción eréctil. Esto se podría observar en pacientes pediátricos en una fase tardía de la adolescencia (44).

En las mujeres, el hipogonadismo se puede manifestar a través de pubertad retrasada y alteraciones menstruales, que es una de las manifestaciones más estudiadas en este grupo de pacientes. Las mujeres con ERC además, sufren una variedad de problemas ginecológicos, que con frecuencia no son reconocidos (8).

Después de la menarca, la progresión a la falla renal puede condicionar deterioro de la ciclicidad menstrual, conduciendo a ciclos irregulares y anovulatorios, describiéndose que el patrón menstrual típico: oligomenorrea y la amenorrea (9).

Debido a la evolución del tratamiento de la ERC, hay autores que sugirieron que la tasa de amenorrea ha disminuido desde la introducción de los AEE para corregir la anemia. Lo cual se relaciona por la normalización del eje gonadal-pituitario, por el descenso de los niveles de prolactina, restaurando la ovulación (19,46-47).

Se considera que con el inicio de la terapia sustitutiva: diálisis, hemodiálisis o trasplante para disminuir la uremia, el ritmo menstrual se normaliza (12). Sin embargo, en algunas mujeres el ciclo menstrual permanece irregular con escaso flujo después del inicio de diálisis, mientras que otras se presentan con menorragia y con pérdidas significativas de sangre por lo que pueden requerir transfusión (14,45).

Fisiopatología de las alteraciones puberales en la enfermedad renal crónica

En la actualidad aún no están del todo definidos los posibles mecanismos involucrados. Se ha documentado la ausencia de adecuada liberación cíclica de GnRH por el hipotálamo, lo cual conduce a la pérdida del pulso normal de LH, resultando en disminución de los niveles de estradiol y testosterona (17,45-46). También se ha observado inhibición central en la liberación de gonadotrofinas, con disminución de la secreción de estrógenos por el ovario. A medida que la enfermedad renal progresa, se instala un hipogonadismo hipogonadotrófico y amenorrea, con mayor riesgo de osteoporosis así como de osteodistrofia renal (21).

La testosterona baja es un hallazgo frecuente en pacientes con ERC y trasplante renal. Más de la mitad de los pacientes varones presentan niveles bajos de testosterona, un porcentaje mucho mayor que el 6-9% de los hombres afectados en la población general (47,48). La etiología es probablemente multifactorial y el término "hipogonadismo urémico" ha sido acuñado para describir el estado hormonal asociado con la enfermedad renal.

Perfil tiroideo

Se ha descrito que cuando hay anormalidades es una causa de alteraciones puberales y/o trastornos menstruales. Las anormalidades del perfil tiroideo que más frecuentemente se asocian a la ERC y alteraciones puberales y menstruales incluye la presencia de síndrome de eutoroideo enfermo, que es una mezcla compleja de adaptación fisiológica y respuesta patológica a una enfermedad aguda, el hipotiroidismo clínico o subclínico, pueden originar también alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisis-gónadal y manifestarse con la presencia de alteraciones menstruales ⁽¹³⁾.

Los riñones participan en el metabolismo y excreción de las hormonas tiroideas. En la ERC la excreción de yodo disminuye causando un aumento en los niveles séricos de yodo inorgánico y así un aumento en la absorción de yodo tiroideo ⁽⁴⁶⁾.

Las hormonas tiroideas son un factor fundamental en la homeostasis cardiovascular con gran influencia en la contractilidad cardiaca, frecuencia cardiaca, función diastólica y en la resistencia vascular sistémica ⁽⁴⁶⁾.

Testosterona

La ERC puede causar disminución en la producción de Hormona Luteinizante y disminución en el aclaramiento de prolactina, lo que puede dañar la producción de testosterona ⁽⁴⁷⁾. La mala producción de la testosterona en la ERC puede ser factor de progresión de la enfermedad produciendo trastornos sexuales, disfunción eréctil y de la libido, desarrollo de anemia, deterioro de masa muscular y fuerza y progresión de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular ⁽⁴⁶⁾.

Normalmente la testosterona tiene efecto directo en el endotelio vascular como vasodilatador. La disminución de los niveles séricos de testosterona en pacientes urémicos está asociado con aterosclerosis y mala función endotelial aumentando la mortalidad ⁽⁴⁶⁾.

Hiperprolactinemia

Es común en pacientes con ERC en un promedio de 20 a 30%, pudiendo llegar hasta del 80% en pacientes con hemodiálisis. Los niveles de prolactina se elevan debido al aumento de su producción y a la disminución de su aclaramiento, lo que deriva en una mayor supresión de las gonadotrofinas, que conduce a la anovulación, ciclos menstruales irregulares e hipoestrogenemia, disfunción sexual y galactorrea ^(17,49-50).

La prolactina tiene tamaños heterogéneos en suero: monomérico, dimérico y polimérico (peso molecular > 150 Da). La macroprolactina es una isoforma de alto peso molecular, puede estar presente entre el 15% y el 35% en pacientes con hiperprolactinemia ^(49,50). Los pacientes con hiperprolactinemia al presentar macroprolactinemia pueden estar carentes de manifestaciones clínicas típicas del síndrome hiperprolactinéxico, esto debido a que la macroprolactina es biológicamente poco activa.

Leptina y su receptor

La leptina es una hormona peptídica de 16 kDa codificada por el gen *ob* situado en el cromosoma 7 (7q31.1) ⁽⁵¹⁾. Se sintetiza principalmente por el tejido adiposo ⁽⁵²⁾ y es regulada por neuropeptidos hipotalámicos involucrados en el metabolismo de la energía mediante la supresión en la ingesta de alimentos y estímulo del gasto energético ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. La kisspeptina, hormona hipotalámica, producida por el núcleo arqueado y periventricular anteroventral, esta descrita como aquella hormona que principalmente promueve la secreción de GnRH ⁽⁵⁶⁾.

La leptina, producida en el tejido adiposo esta directamente relacionada con la grasa corporal y transmite información al cerebro sobre la energía almacenada disponible, a través de su receptor para estimular secreción kisspeptina en el núcleo arqueado, aunque no está claro si se trata de una acción directa sobre las neuronas kisspeptina-neuroquinina B-dinorfina o si la leptina actúa a través de una célula intermedia ⁽⁵⁷⁾. De aquí la importancia de la leptina en la pubertad y se ha señalado como otro factor que contribuye a las anomalías de la pubertad en pacientes con ERC, ya que influye en la liberación de GnRH; se ha observado que en estas pacientes los niveles séricos de leptina parecen estar elevados ^(14,58).

Hormona de Crecimiento

La Enfermedad Renal Crónica causa un estado de resistencia a la Hormona de Crecimiento (GH) demostrado con poca ganancia de talla asociada a altos niveles de HG y disminución en la bioactividad del Factor de Crecimiento de Insulina-1 (IGF-1). En adolescentes con ERC la secreción de GH por la pituitaria está disminuida, lo que sugiere una estimulación insuficiente gonadal ⁽⁵⁷⁾.

La desnutrición, acidosis metabólica y el tratamiento con glucocorticoides presentan un impacto negativo en los niveles de GH en los pacientes con ERC y así un poca ganancia de talla en la pubertad. La expresión del receptor de GH se encuentra disminuida así como un defecto en la señalización en la transcripción de JAK-STAT posterior a la estimulación con GH. La inflamación crónica presentada en la ERC también contribuye a la resistencia a la GH por medio de supresión de citosinas que activan la señalización del receptor ^(57,58).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

El pronóstico de vida en pacientes pediátricos con ERC ha mejorado con el paso de los años, por lo que se les debe ofrecer una adecuada calidad de vida en etapa adulta, lo cual implica identificar y mejorar sus condición desde su diagnóstico, incluyendo el desarrollo sexual y los otros sistemas involucrados con las hormonas sexuales para un adecuado desarrollo psicosocial en la vida adulta y fertilidad. Son escasos los estudios que analizan el comportamiento del perfil hormonal con las alteraciones puberales en pacientes con ERC en tratamiento sustitutivo de hemodiálisis.

Por esta razón, surgen las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la frecuencia de alteraciones puberales clínicas y hormonales en adolescentes con ERC en hemodiálisis?
2. ¿Cuáles son los niveles del perfil hormonal en pacientes adolescentes con ERC en hemodiálisis?

JUSTIFICACIÓN

No existen estudios que describan el comportamiento de las hormonas sexuales y factores hormonales que pueden modificarlas en pacientes adolescentes con ERC en hemodiálisis. Es importante identificar cuáles son las condiciones adversas hormonales que presentan estos pacientes y su impacto a nivel clínico (alteraciones en la pubertad) para en un futuro iniciar manejo terapéutico y evitar complicaciones a largo plazo.

OBJETIVOS

1. Describir la frecuencia y el tipo de las alteraciones puberales en pacientes adolescentes con ERC en hemodiálisis.
2. Describir los niveles del perfil hormonal en pacientes adolescentes con ERC en hemodiálisis.
3. Describir condiciones que pudieran condicionar estas alteraciones: hemoglobina, acidosis, nivel de uremia, estado nutricional, uso de Agentes Estimuladores de la Eritropoyetina (AEE).

HIPÓTESIS GENERALES

1. Los pacientes con ERC en hemodiálisis presentarán algún tipo de alteración en la pubertad por una disminución sérica hormonal.
2. Los pacientes adolescentes con ERC presentaran alteraciones en los niveles de hemoglobina, bicarbonato, BUN y estado nutricional.

METODOLOGÍA

Lugar de realización del estudio: Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo Paniagua, Clínica de Adolescentes del Hospital Infantil de México Federico Gómez y servicio de Radiología clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Diseño del estudio:

Estudio observacional, transversal y descriptivo. El presente estudio es un brazo de un protocolo en proceso con número de folio HIM 2017-131 FF.

Universo de estudio: Pacientes con ERC en edad púber/adolescencia que acuden al servicio de hemodiálisis en el servicio de Nefrología Pediátrica Dr. Gustavo Gordillo Paniagua

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de ERC de cualquier etiología en hemodiálisis.
2. Ambos géneros.
3. Edad púber/adolescencia (8 años) hasta 17 años 11 meses.
4. Pacientes que participen en protocolo de trasplante renal.
5. Consentimiento informado firmado por tutor.
6. Asentimiento informado firmado por paciente.

Criterios de exclusión:

1. Alteraciones hormonales conocidas en tratamiento previo a este estudio.
2. Negativa para participar en el estudio.

Se incluyeron a todos los adolescentes que se encontraron en hemodiálisis y que completaron los criterios de selección.

Variables

VARIABLE INDEPENDIENTE

1. Enfermedad Renal Crónica.

VARIABLE DEPENDIENTE

1. Alteraciones hormonales.
2. Alteraciones puberales.

VARIABLE DE CONFUSIÓN

1. Edad cronológica.
2. Edad ósea.
3. Índice de masa corporal.
4. Etapa puberal.
5. Tiempo de evolución de la ERC.
6. Nivel sérico de urea.
7. Nivel de hemoglobina.
8. Nivel sérico de fósforo.
9. Nivel sérico de Hormona Paratiroidea.
10. Uso Agentes estimulantes de la eritropoyesis.

DESCRIPTIVAS

1. Etiología de la enfermedad renal crónica.
2. Leptina y receptor de leptina

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Alteraciones puberales

Definición operacional:

- **Retraso puberal:** en varones a los 14 años, Tanner 1 que equivale a ausencia del crecimiento testicular (volumen testicular menor de <4 ml) y en las niñas ausencia de la telarca a los 13 años de edad (8), ADEMÁS de determinación de LH basal < 0.6μU/ml, más LH post estímulo < 5μU/ml ⁽²⁰⁾, estradiol <5pg/ml o testosterona <300 1.75 ng/mL y FSH en límites bajos de acuerdo al punto de corte del estándar del laboratorio.
- **Hipogonadismo:** pacientes con estadio de Tanner 2 o más con determinación de estradiol <10pg/ml o testosterona <1.75 ng/mL
- **Amenorrea primaria:** ausencia de menarca a los 14 años de edad con ausencia de caracteres sexuales secundarios o ausencia de menarca a los 16 años con presencia de caracteres sexuales secundarios.
- **Amenorrea secundaria:** ausencia de menstruación por más de 3 ciclos o ausencia de menstruación por más de 6 meses en mujeres previamente con ciclos menstruales irregulares.
- **Alteraciones menstruales**
 - o Sangrado uterino anormal crónico se definió como la presencia de un sangrado uterino anormal por lo menos durante 4 a 6 meses con incremento en los intervalos (< 24 días), duración (>8 días) o cantidad (> 6 toallas por día).

- Sangrado uterino anormal agudo definido como un episodio único de hemorragia uterina severa que es suficiente para requerir intervención inmediata para evitar mayor pérdida de sangre.
- Hemorragia intermenstrual fue definida como el sangrado uterino que ocurre entre ciclos menstruales regulares ^(38,39).

Escala de medición: cualitativa y cuantitativa

Unidad de medición:

- Ausente, presente

ALTERACIONES HORMONALES

Definición operacional:

- Síndrome de eutiroides enfermo: presencia de niveles bajos de triyodotironina (T3) y niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH) normal ⁽⁵⁹⁾.
- Hipotiroidismo subclínico: presencia de TSH elevada (entre 6mu/ml y 9.9mu/ml) y hormonas tiroideas libres en niveles normales ⁽⁶⁰⁾.
- Hipotiroidismo: presencia de niveles bajos o normales de hormonas tiroideas libres y TSH >10mu/ml.
- Disfunción ovárica: se encuentra la relación LH/FSH de 2:1 o mayor.
- Hiperprolactinemia: los niveles de prolactina son mayores a 25 ng/ml ⁽⁶¹⁾.

Escala de medición: cuantitativa

Unidad de medición:

- Síndrome de eutiroides enfermo
- Hipotiroidismo subclínico
- Hipotiroidismo
- Disfunción ovárica
- Hiperprolactinemia

Las hormonas se midieran en suero a través del catéter venoso central para hemodiálisis.

EDAD CRONOLOGICA

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de recolección de datos referida por el tutor del paciente.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Años.

EDAD OSEA

Definición operacional: Edad ósea (Radiografías AP de mano no dominante) evaluándola a través de la técnica de Greulich and Pyle ⁽⁶²⁾.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Años y meses

DESARROLLO PUBERAL

Definición operacional: Grado de desarrollo puberal de acuerdo a la escala de Tanner ⁽⁶³⁾ a través de la exploración física de los pacientes.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: 1, 2, 3, 4, 5

SZ DEL IMC

Definición operacional: Se registrará al momento del ingreso al estudio como el resultado de dividir el peso en kilos entre la estatura al cuadrado del paciente y este valor se comparará con las tablas de la CDC para el sexo y edad del paciente, asignándole el score Z correspondiente.

Escala de medición: Cuantitativa

Unidad de medición: Puntaje de score Z y estratificar a las pacientes con IMC <84 centil y >85 centil

ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Definición operacional: Causa que nos condicionó la lesión renal progresiva y se tomará del registro como etiología de la ERC a la establecida en el expediente clínico por el servicio de Nefrología Pediátrica.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición:

- Indeterminada
- Tubulopatía
- Glomerulopatía
- Malformación de vías urinarias
- Alteración inmunológica
- Enuresis primaria

NITRÓGENO URÉICO

Definición operacional: Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo. La urea es el producto final mayoritario del metabolismo nitrógeno proteico en los seres humanos, su elevación es por la alteración de la función renal. Se registrará del expediente el valor que más cercano del momento de la evaluación de este estudio

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: mg/dl

Valores normales: infante: 5-18 mg/dl; adultos: 6-20 mg/dl ⁽⁶⁴⁾ de acuerdo a la edad

CALCIO

Definición operacional: El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo y se combina con el fósforo para formar fosfato de calcio en los huesos y dientes. Se registrará del expediente el valor que más cercano del momento de la evaluación de este estudio

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl

Valores normales: 24 meses – 12 años: 8.8-10.8 mg/dl; 12-18años: 8.4-10.2 mg/dl ⁽⁶⁴⁾

FOSFORO

Definición operacional: Un elemento no metálico que tiene el símbolo atómico P, número atómico 15 y peso atómico 31. Es un elemento esencial que participa en una amplia variedad de reacciones bioquímicas. Se registrará del expediente el valor que más cercano del momento de la evaluación de este estudio

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl

Valores normales: 3-9 años: 3.2-5.8 mg/dl; 10-15 años: 3.3-5.4 mg/dl; >15 años: 2.4-4.4 mg/dl ⁽⁶⁴⁾

HEMOGLOBINA

Definición operacional: Las proteínas portadoras de oxígeno de los eritrocitos. Se registrará del expediente el valor que más cercano del momento de la evaluación de este estudio.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición:g/l

Valores normales: 6-12 años 11.5-12 g/dl; 12-15 años 12-13 g/dl; 15-18 años hombres 13-14.5 g/dl; 15-18 años mujeres 12-13.5 g/dl ⁽⁶⁵⁾

PARATHORMONA

Definición operacional: Una hormona polipeptídica (84 residuos de aminoácidos) secretada por las glándulas paratiroides que desempeña el papel esencial de mantener los niveles intracelulares de calcio en el cuerpo. La hormona paratiroidea aumenta el calcio intracelular promoviendo la liberación de calcio de los huesos, aumenta la absorción intestinal de calcio, aumenta la reabsorción tubular renal de calcio y aumenta la excreción renal de fosfatos.

Se registrará del expediente el valor que más cercano del momento de la evaluación de este estudio.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: pg/ml

Valores normales: para KDOQI V 200-300 pg/ml ⁽⁶⁵⁾

VITAMINA D

Definición operacional: Prohormona con acción relacionada en el metabolismo mineral óseo, equilibrio del fósforo y calcio, secreción y efecto de la insulina, función endotelial, regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, control del ciclo celular y apoptosis, autotolerancia inmunológica.

Se registrará del expediente el valor que más cercano del momento de la evaluación de este estudio.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: ng/ml

Valor normal: > 20 ng/ml ⁽⁶⁵⁾

LEPTINA SÉRICA

Definición operacional: **Nivel sérico de leptina tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, entre 7:00 y 8:00 horas a través de venopunción medido por** Inmunoensayo enzimático de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa de Leptina en suero y plasma humanos (Leptin ELISA [DY398] de marca comercial RnDSystems)

Escala de medición: cuantitativa continúa

Unidad de medición: **ng/ml**

RECEPTOR DE LEPTINA (OB-R)

Definición Operacional **Niveles del receptor de leptina tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, entre 7:00 y 8:00 horas a través de venopunción medido por** Inmunoensayo enzimático de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa del receptor de leptina en suero y plasma humanos

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: **ng/ml**

DETERMINACIÓN DE ESTUDIOS HORMONALES

Medición de niveles de hormonas estimulante de tiroideas, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, estradiol, testosterona y prolactina

La hormona luteinizante (LH), la hormona folículo estimulante (FSH), el estradiol, la testosterona, la hormona estimulante de la tiroides (TSH), triyodotironina y tiroxina se midieron por inmunoensayo electroquimioluminiscente (ECLIA). Todos los experimentos de ECLIA se determinaron usando COBAS 6000 e601 (Roche Diagnostics GmbH, Indianápolis, IN, EE.UU.) en duplicado de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

La leptina (Human Leptin Duo Set, DY 398) y el receptor de leptina (Human Leptin Duo Set, DY 398) se midió a través de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (R & D Systems, Minneapolis, MN, EE.UU.). Todos los análisis de ELISA se determinaron en Instrumentos Multiskan EX, MTX Lab Systems Inc. por duplicado según lo recomendado por el fabricante.

El coeficiente de variación intra e inter-ensayo para todas las mediciones fueron <7%, respectivamente. También se incluyó una curva de estandarización para cada ensayo.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Los pacientes se seleccionaron del servicio de hemodiálisis con los criterios de inclusión y exclusión.
2. Los datos de los pacientes se capturaron en una hoja de recolección por cada paciente que contiene las variables descritas. (Anexo1).
3. A los padres de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se les solicitó su participación en el estudio. Para ser incluidos, los padres firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo 2), mientras que a los pacientes se les solicitó una carta de asentimiento informado (Anexo3).
4. A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se les realizó somatometría completa que incluía peso, talla y porcentaje de grasa corporal.
5. Además se les realizó determinación del perfil hormonal habitual (LH, FSH, TSH, EE, TT), además de edad ósea por medio de una radiografía de la mano no dominante.
6. Se enviaron al servicio de Adolescentes para evaluar el estadio de Tanner, así como interrogatorio sobre el inicio de la pubertad y los ciclos menstruales, en caso de las pacientes que ya hubieran presentado menarca.
7. A las adolescentes que ya habían presentado menarca, se les dio un calendario menstrual para ir registrando los ciclos menstruales, con los cual, junto con el interrogatorio realizado en el Servicio de Adolescentes, se identificó el patrón menstrual.
8. Con respecto al cambio de voz, se interrogó a los varones esta variable, así como a sus familiares cercanos (padres) si habían notado cambio de la voz. Esto como parte del desarrollo puberal.
9. Del expediente, se registrará la determinación de calcio, fosforo, hormona paratiroidea (PTH), vitamina D, urea, hemoglobina y tipo de sustitución dialítica que estén llevando en ese momento.

10. Se registraron los medicamentos que los pacientes estaban recibiendo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descriptivo de acuerdo con la escala de medición de cada variable. Para las variables con escala de medición cuantitativa se presentan con medidas de tendencia central ya que no tuvieron distribución normal. En el caso de las variables cualitativas, se expresan con porcentajes y frecuencias simples.

Se dividió a los pacientes en 2 grupos: aquellos con y sin alteraciones puberales.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se considera de riesgo mínimo.

Estudio en población vulnerable:

Los potenciales participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad. Se ha procurado que disminuir los riesgos del estudio al tomar el 100% de las muestras sanguíneas al mismo tiempo que los estudios habituales que se solicitan a estas pacientes durante su seguimiento. Se solicitará la participación en el estudio a sus padres mediante la carta de consentimiento informado, además de la carta asentimiento informado a las pacientes.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:

Si bien no existe ningún beneficio directo a los sujetos de investigación, es un estudio de riesgo mínimo. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que brindará esta investigación será explorara el comportamiento de esta población con respecto a los niveles hormonales que incluye LH, FSH, estradiol y/o testosterona, perfil de tiroides y prolactica asi como su relación con las alteraciones puberales. Aquellos pacientes que sean detectadas con alteraciones en los estudios realizados, se le informará al servicio de endocrinología para que ellos decidan el tratamiento sobre esta condición.

_____:

Confidencialidad:

Para conservar la privacidad y confidencialidad de las pacientes, la información se manejará en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificados y solo los investigadores principales tendrán acceso a esta información. De igual forma, en caso que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de las participantes no serán divulgados.

Condiciones en las cuales se solicitará el consentimiento:

El consentimiento informado se solicitó por el investigador responsable, una vez que se confirmó que el paciente cumple con los criterios de selección. Los médicos tratantes de nefrología darán los datos de los pacientes para que de manera independiente, al investigador responsable, para que contacte a los padres de las potenciales participantes para explicarles en qué consiste el estudio y solicitarles su consentimiento informado. Es de señalar que el investigador responsable del estudio, no forma parte de los médicos tratantes de estas pacientes.

Forma de selección de los pacientes:

Se invitó a todos los pacientes con el diagnóstico de ERC que sean referidos a la Consulta Externa del Servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, sin distinción de su nivel económico o sus antecedentes culturales o religiosos.

RESULTADOS

En el periodo de Enero a Junio del 2018 se identificaron un total de 28 pacientes pediátricos mayores de 8 años de edad con diagnóstico de ERC en terapia sustitutiva con hemodiálisis.

Se excluyeron a 7 pacientes del estudio: cuatro pacientes no asistieron a la Clínica de Adolescentes para la evaluación del estadio de Tanner, mientras que 3 pacientes se encontraban en Estadio de Tanner 1, por lo que clínicamente no se encontraban en el periodo estudiado.

De un total de 21 pacientes, la media de edad fue de 14 años y en la edad ósea fue de 13 años. El 33% (n=7) presentó una edad ósea igual o mayor a la cronológica. Hubo un predominio del sexo femenino en el 62% de la población analizada. Con respecto a la nutrición de los pacientes se documenta una media del Z score del IMC de -1.22, por las limitaciones que puede tener el IMC se realizó determinación del porcentaje de grasa corporal en donde se observa que en las mujeres hubo una gran variabilidad con un mínimo de 8.6% y 36% (Tabla 1).

La mediana de la edad al diagnóstico de la ERC fue de 12 años, dos terceras partes de los pacientes (n=15) se diagnosticaron después de los 10 años (Tabla 1).

La etiología más frecuente fue de tipo uropatía en el 28.6% (n=6) y la indeterminada con 28.6% (n=6), el tercer lugar lo tiene la glomerulopatía con 19% (n=4), las tubulopatías se reportan en 9.5% (n=2), enuresis primaria 9.5% (n=2) y un paciente por etiología inmunológica con 4.8% (Tabla 1).

Se identificó que el 28.6% (n=6) tenían otra enfermedad, además de la ERC, siendo la más frecuente el síndrome de Arnold Chiari tipo 2 (hidrocefalia con mielomeningocele) (n=3), seguido por un paciente con coartación de aorta

corregida, un paciente con síndrome de Moebius y un paciente con homocisteinemia (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de 21 pacientes adolescentes con enfermedad renal crónica (ERC) en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis

		Mediana (min-max) n=21
Edad (años)		14 (10-17)
Edad ósea (años)		13 (7.1-19)
Sexo*	Femenino	13 (62)
	Masculino	8 (38)
Peso (kilogramos)		38 (22.7-53)
Talla (centímetros)		146 (104-169)
Z score IMC		-1.22 (-3.78 a 1.9)
Porcentaje de grasa corporal	Total	18.1 (8.6-36.3)
	Femenino	27.7 (8.6-36.3)
	Masculino	15.9 (11.4-18.1)
Edad al diagnóstico de la ERC		12 (1 mes -16)
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses)		12 (0-122)
Presencia de otra enfermedad*		6 (28.6)

*Frecuencia (%)

Todos los pacientes incluidos en el estudio ya había presentado desarrollo puberal. El 23.8% (n=5) tenían un estadio de Tanner mamario o genital de 2 y el resto fe de 3 y 4. La mitad de las mujeres ya habían presentado menarca y en los varones más de la tercera parte ya habían presentado espermaquia (Tabla 2).

De las mujeres con menarca, 6 pacientes tenían ciclos menstruales regulares, con intervalos de 30 días entre 3 y 6 días, mientras que 3 pacientes reportaron menstruaciones con un intervalo de tiempo de 90 días. De las 3 pacientes con alteración dos pacientes tenían una duración del sangrado menstrual en límites normales (entre 5 y 7 días) y solo una paciente refirió que la duración de la menstruación fue de 10 días y abundante, ya que requería el uso de hasta 5 toallas nocturnas.

Se identificaron 3 adolescentes mujeres (30%) con alteraciones puberales relacionados a trastornos menstruales. Otras 3 pacientes mujeres con estadio de Tanner 2, y estudios hormonales con LH, FSH y EE bajos, lo cual puede ser esperado en el estadio de Tanner 2, y para poder descartar la presencia de hipogonadismo, sería indispensable dar seguimiento por lo menos por 6 meses para evaluar la progresión del estadio puberal y nueva determinación de estudios hormonales. Ante esta condición y el riesgo de clasificar en forma incorrecta a los pacientes, se decidió no incluirlos al analizar a los pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de alteraciones puberales.

Con respecto a los varones tres pacientes ya habían presentado espermaquia, lo cual estaba acorde con el estadio 4 de Tanner y un volumen testicular entre 15cc y 20cc. De estos 3 pacientes, se identificó que dos pacientes (66.6%) negó haber presentado cambio en la voz y en la exploración física se identificó que su voz no era de tono grave. Otros 2 pacientes con un estadio de Tanner genital 4 con un volumen testicular ente 15cc y 20cc y un tono de voz grave, negaban haber presentado espermaquia. Un paciente con estadio de Tanner genital 3 y volumen testicular de 12cc y 15cc, sin presentar cambio en el tono de voz y sin presencia aún de espermaquia.

Se identificaron a 2 de los 8 pacientes varones (40%) con niveles bajos de testosterona en estadio Tanner 3 y 4. Otros 2 pacientes varones con estadio

de Tanner 2 y estudios hormonales con LH, FSH y TT bajos sin poder clasificarse como hipogonadismo.

Tabla 2. Desarrollo puberal de 21 pacientes con ERC

		Todos n=21	Mujeres n=13	Hombres n=8
		Frecuencia (%)		
Tanner mamario/genital	2	5 (23.8)	3 (23)	2 (25)
	3	5 (23.8)	4 (30.8)	1 (12.5)
	4	11 (52.4)	6 (46.2)	5 (62.5)
Tanner púbico	1	3 (14.3)	2 (15.4)	1 (12.5)
	2	4 (19)	3 (23.1)	1 (12.5)
	3	8 (38.1)	6 (46.1)	2 (25)
	4	6 (28.6)	2 (15.4)	4 (50)
Menarca/espermaquia		12 (57.1)	9 (69.3)	3 (37.5)

Las características generales de los pacientes, entre aquellos con y sin alteraciones puberales, se observa una relación entre la edad cronológica y edad ósea menor en los pacientes con alteraciones puberales, así como una mayor proporción de pacientes con la presencia de otra enfermedad cuando presentaban alteraciones puberales en comparación a los que no lo presentaron. El resto de las características fueron muy semejantes entre los grupos (Tabla 3).

De los medicamentos que los pacientes consumen, todos reciben eritropoyetina, así como todos reciben calcitriol, calcio o algún sustituto o medicamento para mejorar el metabolismo óseo, y con respecto a la administración de glucocorticoides, en ambos grupos el 20% de los pacientes lo recibían.

La comparación entre datos bioquímicos de la funcionalidad renal y su sustitución entre los pacientes con y sin alteraciones puberales, en donde observamos que la uremia no presentó diferencia entre los grupos, ni el resto de los parámetros. El único parámetro que demostró ser diferente fueron los niveles séricos de calcio, sin embargo al realizar el análisis de acuerdo a la proporción de sujetos con calcio alterado entre los grupos, no hubo diferencia. Siguiendo el mismo camino del metabolismo óseo en estos pacientes, hubo una tendencia a ser diferente las cifras de la PTH entre los grupos, sin una significancia estadística (Tabla 4).

Tabla 3. Comparación de las características generales ente adolescentes con enfermedad renal crónica (ERC) en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis y la presencia o ausencia de alteración puberal

		Con alteración puberal n= 5	Sin alteración puberal n= 10
		Mediana (min-max)	
Edad (años)		13 (12-17)	15 (13-17)
Edad ósea (años)		12.8 (9-18)	13 (11-18)
Relación edad cronológica/ edad ósea		1.02 (0.89-1.33)	1.15 (0.94-1.45)
Sexo*	Femenino	3 (60)	7 (70)
	Masculino	2 (40)	3 (30)
Z score IMC		-0.96 (-1.93-1.9)	-1.72 (-3.1 a -0.2)
Porcentaje de grasa		18 (13.8-35.7)	18 (8.6-30.5)
Edad al diagnóstico dela ERC		13 (10-16)	12 (6-16)
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses)		12 (0-24)	12.5 (2-60)
Presencia de otra enfermedad*		2 (40)	2 (20)

* frecuencia (%)

Tabla 4. Comparación de las características de la función renal entre adolescentes con enfermedad renal crónica (ERC) en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis y la presencia o ausencia de alteración puberal

	Con alteración puberal n=5	Sin alteración puberal n=10	p
	Mediana (min-max)		
Presión arterial sistólica (mmHg)	117 (104-125)	114 (94-134)	0.45
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 (69-82)	72 (60-92)	0.26
Hipertensión arterial sistémica*	1 (20)	1 (10)	0.57
Hemoglobina (g/l)	9.8 (7.4-13.1)	10.4 (5.2-13.4)	0.73
Anemia*	4 (80)	6 (60)	0.43
Urea sérica (mg/dl)	70.7 (19.1-93.1)	71.4 (24.5-131.4)	1
Uremia*	4 (80)	9 (90)	0.57
Paratohormona (pg/ml)	230 (0.9-1096)	732.5 (37-1831)	0.14
Paratohormona alterada*	4 (80)	10 (100)	0.33
Calcio sérico (mg/dl)	9.5 (8.5-9.8)	8.5 (6.2-10)	0.04
Calcio alterado*	5 (100)	6 (60)	0.15
Fosforo sérico (mg/dl)	4.7 (1.7-7)	6 (3.1-7.8)	0.32
Fosforo alterado*	2 (40)	4 (40)	0.7
Vitamina D sérica (ng/ml)	46 (17-56)	29.5 (8-58)	0.38
Vitamina D alterada*	4 (80)	90 (90)	0.57
Kt/v	1.1 (0.98-1.3)	1.17 (0.92-1.41)	0.64
Volumen urinario residual (ml)	1600 (0-1800)	800 (0-1500)	0.14

*Frecuencia (%)

En el perfil tiroideo se pudo observar una tendencia de la TSH elevada y disminución de las hormonas tiroideas, sin significancia estadística. Al realizar el análisis de la proporción de los sujetos con alteración tiroidea y alteraciones puberales no se demostró diferencia (Tabla 5).

De los niveles de AEE entre las mujeres con y sin alteraciones puberales, no se observa diferencia entre los grupos (sin alteración n=7 media 58.5 pg/ml [37-74 pg/ml] vs con alteración n=3 media 59 pg/ml [11-123 pg/ml] p=0.89), mientras que los niveles de TT fueron menores en los pacientes con alteración puberal, esto debido a que de acuerdo a los niveles de testosterona y los datos clínicos se clasificaron a los pacientes varones (sin alteración n=3 media 2.4 ng/ml [1.7-8.3 ng/ml] vs con alteración n=2 media 0.69 ng/ml [0.44-0.95 ng/ml] p=0.08).

Tabla 5. Comparación de los estudios hormonales y sus diagnósticos entre adolescentes con enfermedad renal crónica (ERC) y la presencia o ausencia de alteración puberal

	Con alteración puberal n=5	Sin alteración puberal n=10	p
	Mediana (min-max)		
Hormona estimulante de tiroides (TSH) (μU/ml)	1.82 (0.59-5.63)	1.27 (0.7-3.46)	0.16
Tiroxina total (T4t)(μg/dl)	8.7 (4.8-9.6)	7.15 (0.6-10.8)	0.46
Triyodotironina total (T3t)(ng/dl)	73 (18.6-107.2)	91.5 (74.9-109.2)	0.16
Tiroxina libre (T4l)(ng/dl)	0.73 (0.59-0.96)	0.64 (0.58-0.82)	0.24
Triyodotironina libre (T3l)(pg/ml)	2.68 (1.7-3.53)	3.51 (2.4-4.2)	0.2
Hormona folículo estimulante (FSH)(μU/ml)	4.5 (1.15-5.7)	5.5 (1.1-6.05)	0.46
Hormona luteinizante (LH)(μU/ml)	2.6 (1.6-16)	9.4 (2.8-45.3)	0.07
Relación LH/FSH	1.7 (0.5-4)	2.8 (0.8-39.4)	0.43
Alteración en la relación LH/FSH	1 (20)	1 (10)	0.57

Eutiroideo enfermo	2 (40)	4 (44.4)	0.65
Hipotiroidismo subclínico	1 (20)	0 (0)	0.35

DISCUSIÓN

Las alteraciones menstruales en adolescentes son muy comunes, en particular en los primeros años posteriores a la menarca, en vista fundamentalmente de la falta de maduración de eje hipotálamo-hipófisis-ovario. La evaluación y tratamiento de las adolescentes con enfermedades crónicas, quienes además de su problema de base, se presentan con trastornos menstruales es motivo de preocupación para el equipo de salud. En especial, en el caso de las pacientes con ERC cuando se presentan con menstruaciones abundantes, por ejemplo, puede generar que resulten ineficientes los esfuerzos para mejorar los niveles de hemoglobina (14,45).

Los pacientes con enfermedad renal terminal presentan alteraciones en el sangrado a diferentes niveles ocasionadas por alteraciones en la función plaquetaria aunado a la presencia de anemia, diálisis, pobre eliminación fármacos e incluso medicamentos anticoagulantes con afectación directa sobre la hemostasia en estos pacientes (66). La disfunción plaquetaria ocurre como resultado de anomalías intrínsecas de las plaquetas y por alteración de la interacción en la pared del vaso sanguíneo y la plaqueta. El mecanismo de activación, reclutamiento, adhesión y agregación de las plaquetas ante el daño endotelial es defectuoso en estos pacientes y la diálisis solamente corrige parcialmente estas alteraciones sin embargo las pacientes en tratamiento de sustitución con hemodiálisis pueden tener mayor riesgo de sangrado y/o trombosis como resultado de la activación plaquetaria al estar en contacto con superficies artificiales (67).

En si la patogénesis de la diátesis hemorrágica en pacientes con ERC terminal es multifactorial (66-68). Una hemostasia adecuada requiere reclutamiento de plaquetas en la superficie endotelial, adhesión y agregación plaquetaria en el sitio de daño vascular así como la secreción de sustancias adhesivas por parte de las plaquetas. La alteración de la función plaquetaria en enfermedad renal crónica avanzada es resultado de los defectos intrínsecos de las plaquetas que incluyen daño en la adhesividad de estas así como de la interacción endotelial.

Una manera de evaluar la disfunción plaquetaria urémica es a través de la determinación de tiempo de sangrado prolongado y posteriormente por pruebas especiales de funcionamiento plaquetarios (67).

La hemostasia normal es un proceso complejo compuesto por 3 fases: hemostasis primaria, coagulación y fibrinólisis; todas ellas estrechamente relacionadas. La primera de ellas se refiere a la interacción entre las plaquetas y proteínas adhesivas y pared vascular; la coagulación con la vía intrínseca y extrínseca (66,69).

La presencia de anemia potencializa el sangrado a través de varios efectos en la función plaquetaria en los pacientes con ERC terminal. Esta es secundaria a deficiencia de eritropoyetina la cual se puede agravar por sangrado. Los eritrocitos pueden desplazar a las plaquetas hacia la pared vascular facilitando así el contacto con el subendotelio, además los eritrocitos pueden mejorar la función plaquetaria a través de la liberación de ADP e inactivando las prostaglandina. La eritropoyetina no solo va a mejorar la función plaquetaria también la anemia (66,67,69).

Los varones con ERC tienen riesgo de presentar alteraciones en la salud reproductiva como anormalidades en la espermatogénesis, esteroidogénesis y en la función sexual. De acuerdo al tiempo de desarrollo de la Enfermedad Renal Crónica, la disfunción del eje hipotálamo-pituitaria-gónada en uremia se puede manifestar clínicamente como un retraso en el crecimiento y en el inicio de la pubertad, disfunción sexual, deficiencia de andrógenos, alteración en la espermatogénesis e infertilidad. Esto puede causar deterioro en la calidad de vida de los pacientes varones (70). La edad de nuestros pacientes es pre-adolescente y adolescentes sin inicio de vida sexual y algunos aún sin presencia de espermaquia, sin embargo el tiempo de presencia de uremia es el factor más relacionado a las alteraciones en la salud reproductiva ya que nuestros pacientes estarán más tiempo expuestos a uremia.

La reactivación del eje hipotálamo-pituitaria-gónada marca el inicio de la pubertad. Hay un aumento en la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas por parte del hipotálamo que estimula la secreción de gonadotropinas (FSH y LH) por parte de la pituitaria con una subsecuente esteroidogénesis y espermatogénesis. En nuestro estudio se encontró alteración clínica puberal en el 50% de los varones, resultados parecidos a los encontrados por Sivalingam M en 2006 donde estudió los niveles de testosterona a 214 hombres mayores de 18 años con ERC terminal y reporta que más del 50% presentó datos de hipogonadismo siendo más prevalente en el grupo con diálisis (70). Sin embargo gran parte de nuestra evaluación puberal fue clínica, por lo que se debe de tomar en cuenta la percepción subjetiva de cada examinador.

Tainio en 2014, realizó un estudio del volumen testicular en pacientes postrasplantados concluyendo que la función testicular se encuentra dañada y la calidad del semen es baja disminuyendo la fertilidad de los varones postrasplantados en la infancia. Los pacientes estudiados presentan volumen testicular promedio, por lo que puede suponer que también tienen una mala calidad de espermatogénesis. El volumen testicular era menor en los pacientes postrasplantados que en los controles sanos. El trasplante no alteró la secreción de testosterona o el desarrollo puberal. La mala calidad de semen y el volumen testicular disminuido puede ser explicado por la exposición de larga duración a la terapia inmunosupresora en especial esteroides (71).

En los pacientes con ERC en tratamiento sustitutivo renal se ha descrito una falla severa en el crecimiento, malnutrición y retraso en la maduración ósea y desarrollo puberal.

La interacción entre la función renal y tiroidea es conocida desde hace años. Las hormonas tiroideas son necesarias para el crecimiento y desarrollo renal y para el adecuado mantenimiento del estado hidroelectrolítico. El riñón está involucrado en el metabolismo y eliminación de las hormonas tiroideas, por lo que la disminución de la función renal está acompañado de cambios en la

síntesis, secreción, metabolismo y eliminación de éstas. La glomerulopatía que se encuentra más asociada con alguna alteración tiroidea es la glomerulopatía membranosa asociada con síndrome nefrótico; la proteinuria puede promover el desarrollo del hipotiroidismo primario, así como alteraciones inmunológicas renales pueden inducir la formación de inmunocomplejos que posteriormente pueden atacar la glándula tiroidea (72).

La ERC afecta el eje hipotálamo-pituitaria-tiroides y el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. Generalmente se encuentra la concentración de TSH normal o elevada pero la respuesta para la liberación de la Hormona liberadora del Tiroides es baja. La alteración tiroidea que más se encuentra en ERC es el síndrome de T3 bajo; la reducción de T3 se ha asociado a una disminución de la síntesis periférica de T3 a partir de T4, la acidosis metabólica crónica y la presencia de citocinas inflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral- alfa y la Interleucina-1 pueden contribuir a este efecto. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73m² es de 18% (72,73).

Los niveles de T4 libre pueden encontrarse altos secundarios al efecto de la heparina usada como anticoagulante durante el tratamiento con hemodiálisis, que inhibe la unión de T4 a sus receptores periféricos. La prevalencia de hipertiroidismo en pacientes con ERC es similar a la de la población en general (aproximadamente 1%), pero ha sido considerado una de las causas de la anemia resistente a agentes estimulantes de la eritropoyetina en pacientes con hemodiálisis (72).

El Síndrome del Eutiroides Enfermo caracterizado por la disminución de T3 total y niveles normales de T4 y TSH es también comúnmente encontrado en pacientes con ERC. En la ERC se disminuye el aclaramiento de T3 libre, así como también hay una redistribución de esta hormona del espacio intravascular hacia el espacio extravascular con un aumento en la captación celular (72).

En pacientes con hemodiálisis el 20% puede presentar TSH >5mU/L pero <20mU/L sin reportarse como hipotiroidismo. La alteración tiroidea que más se reporta es la disminución de T3 libre que se asocia a acidosis sistémica y tiempo de diálisis. Se ha sugerido que mientras una concentración más baja de T3 total es más alto el nivel de inflamación y el estado nutricional es más pobre así como la función cardíaca aumentando la mortalidad cardiovascular (72,74,75).

Las hormonas tiroideas han demostrado un gran papel para el buen funcionamiento adrenal y gonadal. Se ha reportado que el hipotiroidismo puede producir desórdenes menstruales como amenorrea primaria o secundaria o esterilidad. Atsushi en 2004 realizó un estudio comparando ratas hipotiroideas y eutiroideas donde reportó una disminución significativa en el peso adrenal y en la concentración plasmática de esteroides sin encontrar diferencia en la concentración de testosterona. La concentración de LH también se encontró disminuida en las ratas hipotiroideas (76).

Se ha reportado la relación de niños con presencia de hipotiroidismo y pubertad precoz con TSH y prolactina elevadas. Otras alteraciones hormonales observadas en el hipotiroidismo es la deficiencia de testosterona que es causado por la disminución en la afinidad al receptor de la globulina transportadora de hormonas sexuales. En pacientes hipotiroideos se reduce hasta un 60% los niveles de testosterona libre demostrando que al mejorar la función tiroidea se mejoran los niveles de testosterona. Hombres con hipotiroidismo congénito en tratamiento no demuestran alteraciones en la función sexual (76).

CONCLUSIONES

El 33% de los sujetos estudiados presentaban alguna alteración puberal. Todos los pacientes incluidos en el estudio ya habían presentado desarrollo puberal, por lo que ninguno presentó retraso.

3 pacientes mujeres con estadio de Tanner 2 presentaron niveles bajos hormonales, lo cual puede ser esperado para el estadio clínico, para poder descartar la presencia de hipogonadismo sería indispensable dar seguimiento por lo menos por 6 meses para evaluar la progresión del estadio puberal y una nueva determinación de estudios hormonales.

El 40% de los varones (dos pacientes de seis) presentaron hipogonadismo, es decir, ya tenían datos de desarrollo puberal, con niveles bajos de TT. Se identificaron a 2 pacientes varones con estadio de Tanner 2, y estudios hormonales con LH, FSH y TT bajos, lo cual puede ser esperado en el estadio de Tanner 2, y para poder descartar la presencia de hipogonadismo, es necesario dar seguimiento por lo menos por 6 meses para evaluar la progresión del estadio puberal y nueva determinación de estudios hormonales.

El 30% de las pacientes mujeres (tres de diez pacientes) presentaron alteración puberales relacionados a trastornos menstruales con referencia de ciclos menstruales prolongados o polimenorrea al referir utilizaban hasta 7 toallas nocturnas al día.

No hubo diferencia en el perfil hormonal entre los grupos, sin embargo se observó una tendencia a presentar niveles de TSH más elevados y menores niveles de las hormonas tiroideas entre los pacientes con alteraciones puberales en comparación aquellos que no las presentaban.

No hubo diferencia entre los grupos en los medicamentos que consumían o los datos de función renal y sustitución renal, sin embargo se observó una

tendencia a ser diferentes los niveles de calcio y PTH entre los pacientes con y sin alteraciones puberales.

De los 21 pacientes estudiados la edad promedio fue de 14 años y la edad ósea promedio fue de 13 años, lo cual refleja que en la mayoría de los casos presentaban una edad ósea retrasada, una tercera parte de los pacientes tenían una edad ósea igual o mayor a la cronológica, lo que puede ser explicado que la ERC se presentó posterior al inicio de la pubertad o de haber alcanzado la edad ósea adecuada.

Con respecto al estado de nutrición el promedio de Z score del IMC fue de -1.22 lo cual equivale aproximadamente a un percentil 10 de la población, que nos indica un estado de nutrición en límites bajos; por las limitaciones que puede tener el IMC para la evaluación del estado nutricional se determinó el porcentaje de grasa corporal donde se observó que en las mujeres hubo una gran variabilidad con un límite inferior de 8,6% que indica desnutrición y un límite superior de 36% que indica obesidad.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- De acuerdo a la población de pacientes adolescentes con ERC, en el HIMFG solo contamos con sujetos en hemodiálisis, lo que limita la heterogeneidad de la población.
- La condición transversal del estudio, no permitió incluir a varios pacientes, ya que en algunas ocasiones el realizar diagnóstico de alteraciones puberales también depende de la progresión puberal, sobre todo en los pacientes con estadio de Tanner 2, en donde los estudios hormonales pueden ser semejantes a los sujetos con estadio 1
- El tamaño de muestra es pequeño, (menor de 30 pacientes), y los resultados se deberán tomar como una tendencia.
- En este momento, todavía no contamos con resultados de las determinaciones séricas de prolactina, por lo cual desconocemos la proporción de sujetos con alteración a este nivel, lo cual es muy importante, por la alta frecuencia que se ha descrito de presentar hiperprolactinemia en este grupo de sujetos y su relación con las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisis-gonada.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2018	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Selección y determinación del tema						
Marco teórico						
Justificación						
Hipótesis						
Metodología						
Revisión de fuentes secundarias						
Revisión de fuentes primarias						
Revisión de fuentes complementarias						
Selección de pacientes						
Toma de laboratorios y evaluación clínica						
Captura de resultados						
Análisis estadístico						
Elaboración de borrador						
Lectura de asesores						
Correcciones y recomendaciones						
Elaboración de copia final						

BIBLIOGRAFIA

1. Wolf RM LD. Pubertal Development. *Pediatr Rev.* 2016;37(7):292–300.
2. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR BL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics.* 2006;118:2245–50.
3. Hawkins S MM. The menstrual cycle: basic biology. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1135:10–8.
4. Bordini B RR. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev.* 2011;32(7):281–92.
5. Bravender T ES. Menstrual disorders. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46(3):545–53.
6. Sedlmeyer IL, Palmert MR HC. Delayed puberty: Analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1613–20.
7. Karagiannis A HF. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:501–13.
8. Cochrane R. Regan L. Undetected gynaecological disorders in women with renal disease. *Hum Reprod.* 1997;12:667–670.
9. Otieno M, McLigeyo S, Kigundu RK. Menstrual disorders in patients with chronic renal failure. *East Afr Med J.* 1993;70:6–9.
10. Bao Y JK. Diagnosis and Treatment of Low Testosterone among Patients with End-Stage Renal Disease. *Semin Dial.* 2015;28(3):259–65.
11. Jang C, Bell RJ, White VS, Lee PS, Dwyer KM, Kerr PG DS. Women's health issues in haemodialysis patients. *Med J Aust.* 2001;175(6):298–301.
12. Holley J, Schmidt R, Bender FH, Dumler F SM. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Ame J Kidney Dis.* 1997;29:685–90.
13. Kawashima R, Douchi T, Oki T Yoshinaga M NY. Menstrual disorders in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Obs Gynaecol Res.*

- 1998;24:158–60.
14. Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M. Reproduction in women with end-stage renal disease and effect of kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis.* 2007;1:12–5.
 15. Carrero JJ, Bárány P, Yilmaz MI et al. Testosterone deficiency is a cause of anaemia and reduced responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in men with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl.* 2012;27:709–15.
 16. Jamieson MA. Disorders of Menstruation in Adolescent Girls. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(4):943–61.
 17. Holley J. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2004;11:331–7.
 18. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:581–8.
 19. Gracapalena RC, Cavagna Neto M, Yu L, Juliano Y, Novo N, Cury M BM. Perfil hormonal sexual de mulheres em programa crónico de diálise em tratamento com eritropoietina humana recombinante. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49:418–23.
 20. Garrido E, Heyser S:E, Aguilar A ML. Alteraciones de la función tiroidea en niños con insuficiencia renal crónica. *Nefrología.* 2009;29(5):449–55.
 21. Lim V, Auletta F, Kathpalia S FL. Gonadal function in women with chronic renal failure: A study of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis. *Proc Clin Dial Transpl Forum.* 1977;7:39–47.
 22. Skorzewska K, Radowicki S, Matuszkiewicz-Rowinska J S-SK. Morphological changes in endometrium of hemodialyzed women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:523–526.
 23. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J BJ. 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;24(5):668–93.
 24. Fritsch RE. Menarque and fertility. *Proc Nutr Soc.* 1994;53:113–129.

25. Evans JJ. Modulation of gonadotropin level by peptides acting at the anterior pituitary gland. *End Rev.* 1999;20:46–67.
26. Quinton ND, Smith RF, Clayton PE, Gill MS, Shalet S, Justice SK, Simon SA, Walters S, Postel-Vinay MC, Blakemore AI RR. Leptin binding activity changes with age: the link between leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2336–41.
27. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z GL. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999;20(4):535–82.
28. Zhu J CY. Fertility Issues for Patients with Hypogonadotropic Causes of Delayed Puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(4):821–34.
29. Wei C CE. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. *Arch Dis Child.* 2016;101:481–8.
30. Villanueva C AJ. Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty? *Horm Res Paediatr.* 2014;82:213–21.
31. Trotman G. Delayed puberty in the female patient. *Curr Opin Obs Gynecol.* 2016;28:366–72.
32. Fenichel P. Delayed puberty. *Endocr Dev.* 2012;22:138–59.
33. Rastrelli G, Vignozzi L MM. Different Medications for Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Dev.* 2016;30:60–78.
34. Comité Nacional de Endocrinología, Escobar ME, Pipman V, Arcari A, Boulgourdjian E, Keselman A, Pasqualini T, Alonso G BM. Menstrual cycle disorders in adolescence. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(4):363–9.
35. Gray SH ES. Abnormal vaginal bleeding in adolescents. *Pediatr Rev.* 2007;28:175–82.
36. Gayon E, Sam S SS. Hemorragia genital anormal en niñas y adolescentes. Abordaje clínico y terapéutico. *Acta Pediatr Mex.* 2006;27:84–95.
37. Serret-Montoya J, Hernández-Cabeza A, Mendoza O, Cardenas-Navarrete R V-KM. Alteraciones menstruales en adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69:63–76.
38. Deneris A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding. *J Midwifery Women's Heal.* 2016;61(3):376–9.

39. Whitaker L, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54–65.
40. Williams CE CS. Menstrual disorders in adolescents: review of current practice. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(3):135–43.
41. Deligeoroglou E CG. Menstrual disorders. *Endocr Dev.* 2012;22:160–70.
42. Iglesias P, Carrero JJ DJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol.* 2012;25(1):31–42.
43. Neuzillet Y, Thuret R, Kleinclauss F TM. Andrologic consequences of chronic renal failure: State of the art for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol.* 2016;26(15):1088–93.
44. Türk S, Guney I, Altintepe L et al. Quality of life in male hemodialysis patients. Role of erectile dysfunction. *Nephron Clin Pr.* 2004;96:c21-7.
45. Biff F. Endocrine Disorders in Renal Failure. In: Elsevier, editor. *Textbook of Nephro-Endocrinology.* EUA; 2009. p. 437–9.
46. Lane PH. Puberty and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;(12):372–7.
47. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ et al. Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2018–23.
48. Albaaj F, Sivalingham M, Haynes P et al. Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgr Med J.* 2006;82:693–6.
49. Elenkova A, Genov N, Abadzhieva Z, Kirilov G, Vasilev V, Kalinov K et al. Macroprolactinemia in patients with prolactinomas: prevalence and clinical significance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121:201–5.
50. Bjoro T, Makrid L, Wergerland R, Turter A, Kvistborg A ST. Frequency of hyperprolactinemia due to large molecular weight prolactin (150–170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest.* 1995;55:139–47.
51. Baptista C. Leptina (Leptin). *Acta Pediatr Port.* 2002;15:281–285.
52. Moran O PM. Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects – a review. *Pediatr Diabetes.* 2003;(4):101–109.
53. Steinberger J, Daniels S. Obesity, insulin resistance, diabetes and

- cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and t. *Circulation*. 2003;107:1448–53.
54. Pilcová R, Sulcová J, Hill M, Bláha P LL. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens. *Physiol Res*. 2003;52(1):53–60.
55. Johnson MS, Huang TT, Figueroa-Colon R, Dwyer JH GM. Influence of leptin on changes in body fat during growth in African American and white children. *Obes Res*. 2001;9(10):593–8.
56. Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro VM, Clifton DK, Mori Y, Tsukamura H, Maeda K, Steiner RA OH. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J Neurosci*. 2010;30(8):3124–32.
57. Donato J Jr, Cravo RM, Frazão R, Gautron L, Scott MM, Lachey J, Castro IA, Margatho LO, Lee S, Lee C, Richardson JA, Friedman J, Chua S Jr, Coppari R, Zigman JM, Elmquist JK EC. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *J Clin Invest*. 2011;121(1):355–68.
58. Wolf G, Chen S, Han DC ZF. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(1):1–11.
59. Lee S FA. Euthyroid Sick Syndrome. *Compr Physiol*. 2016;6:1071–80.
60. Delitala A, Fanciulli G, Maioli M DG. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2017;38:17–24.
61. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M OG-ADG de T de N de la S. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:308–19.
62. Greulich W PS. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd Ed. Stanford CA: Stanford Univ; 1959.
63. Tanner JM. Issues and advances in adolescent growth and development.

- J Adolesc Heal Care. 1987;8:470–8.
64. Engorn B, Flerlage J. The Harriet Lane Handbook. 20th Ed. Elsevier Sanders: The Johns Hopkins Hospital;2015.
 65. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3:1
 66. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H TK. Haemostasis in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(1):29–40.
 67. Kaw D MD. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. Semin Dial. 2006;19(4):317–22.
 68. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J BA. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. Nat Clin Pr Nephrol. 2007;3(3):138–53.
 69. Gakbusera M, Remuzzi G BP. Treatment of Bleeding in Dialysis Patients. Semin Dial. 2009;22:279–86.
 70. Albaaj F, Sivalingham M, Haynes P, et.al. Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. Post grad med j 2006;82:693-696
 71. Tainio J, Jahnukainen K, Nurmi M, et.al. Testicular function, semen quality and fertility in young men after renal transplantation during childhood or adolescence. Transplantation. 2014;987-993
 72. Iglesias P and Díez J. Thyroid dysfunction and kidney disease. European Journal of Endocrinology. 2009;160:503-515
 73. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, et.al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008;3:1296-1300
 74. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et.al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. Journal of Internal Medicine. 2007;262:690-701
 75. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012;16(2):204-213
 76. Wayne AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and

hypogonadism in men and boys. *Thyroid*. 2004;12(1):17–25.

Anexo 2



ALTERACIONES PUBERALES EN ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. a _____ del mes _____ del año _____.

Responsables del estudio:

Dra. Juana Serret Montoya

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Propósito del estudio:

Los estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez con registro _____, porque su hijo(a) han dejado de funcionar sus riñones y esta en hemodiálisis.

Les comentamos que este estudio tiene como objetivo conocer si los pacientes a los que les dejaron de funcionar los riñones y utilizan hemodiálisis como su hijo(a),

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hija otras 30 niñas con sanas y 60 con pubertad precoz central.

La participación de su hija es completamente voluntaria, por lo antes de decidir si desean o no participar, les pedimos que lean la información que le proporcionamos a continuación, y si así lo desean pueden hacer las preguntas que Uds. Consideren necesarias.

Procedimientos:

El estudio se realizará en una sola ocasión en el momento que Uds. acudan a la consulta externa del servicio de Nefrología pediátrica como parte del tratamiento que se les está otorgando.

La participación de su hijo(a) consistirá en la medición de su peso, estatura, así como en la toma de una muestra de sangre de 5 mililitros (lo cual corresponde a un poco más de una cucharadita) en una ocasión

Posibles riesgos y molestias

Por la participación en el estudio, el único riesgo es por la toma de la muestra de sangre (que esta incluido en el seguimiento por parte de su médico tratante). Su hijo(a) seguramente tendrá dolor al momento del piquete para su toma de sangre y es posible que después presente un moretón. Sin embargo, le aseguramos que la persona que tomará la muestra de sangre tiene amplia experiencia para disminuir al máximo las

molestias. Para medir la cantidad de minerales en su hueso, es con un aparato que es como tomar una fotografía, el cual no produce ninguna molestia.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

Por la participación en el estudio Uds. no recibirán algún pago, pero tampoco implica gasto para Uds. Si bien es posible que no haya algún beneficio directo para su hijo(a), en caso de detectar alteraciones en los estudios realizados, la información será enviada a sus médicos tratantes de Nefrología, quien decidirá cuál será el seguimiento en este caso.

Los resultados contribuirán al avance en el conocimiento de la frecuencia de alteraciones en la pubertad y problemas de los huesos que pueden presentar pacientes como su hijo(a).

Participación o retiro

La participación de su hija en este estudio es completamente voluntaria. Si ustedes deciden no participar, le aseguramos que tanto su hija como Uds. seguirán recibiendo la atención médica brindada en el Hospital Infantil de México.

Ahora bien, si en un principio Uds. aceptan que su hijo(a) participe, y posteriormente cambian de opinión, pueden abandonar el estudio en cualquier otro momento. En este caso, tampoco habrá cambios en los beneficios que ustedes y su familiar tienen como usuarios del Hospital Infantil de México.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcionen que pudiera ser utilizadas para identificar a su hijo(a) (como su nombre, teléfono y dirección) serán guardadas de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad y la de su hijo(a).

Para resguardar la confidencialidad de los datos le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Nefrología y los médicos que se encuentren involucradas en el cuidado de su salud sabrán que su hija está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que ustedes nos proporcionen durante su participación en este estudio, al menos que ustedes así lo deseen.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hija. La identidad de su hijo(a) será protegida y ocultada.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 14:00hrs, de lunes a viernes con la Dra. Juana Serret Montoya al teléfono 5228 9917ext2043.

Declaración de consentimiento informado

Declaramos que se nos ha informado y explicado con claridad las dudas, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Los investigadores se han comprometido a brindarnos la información sobre los resultados obtenidos, y en caso de encontrarse alguna alteración, se le informará a mi médico tratante.

Se me comentó que puedo plantear las dudas que surjan acerca de mi intervención en cualquier momento, para lo cual me proporcionaron los nombres y números telefónicos de los investigadores. Entendiendo que conservamos el derecho decidir no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe mi hijo(a), nosotros o el resto de nuestra familia por parte en el Instituto.

Al firmar este consentimiento, estamos de acuerdo en participar en la investigación.

Nombre y Firma del Padre de la Participante Nombre y Firma de la Madre de la Participante

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre y Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma de los testigos

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

Nombre y Firma del Testigo 1 Parentesco con participante

Nombre y Firma del Testigo 2 Parentesco con participante

Anexo 3



ALTERACIONES PUBERALES EN ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

CARTA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑAS MAYORES DE 8 AÑOS

México D.F. a _____ del mes _____ del año _____.

En este estudio queremos ver como están algunas sustancias en la sangre que modifican el desarrollo de tu cuerpo y la cantidad de calcio en tus huesos.

Si quieres participar, vas a venir con alguno de tus papás al Hospital Infantil de México. La Dra. Juana Serret Montoya te picará con una aguja en una vena de tu brazo para la toma de 5 mililitros de sangre (una cucharada), este piquete puede ocasionar un poco de dolor y/o un moretón; también te pesara en una bascula y te medirá la cintura y tu altura, y medirá la cantidad de calcio que hay en tus huesos.

Ninguna persona podrá ver los resultados de tus estudios a menos que tú o tu papá así lo quieran.

Tus papás están enterados de este estudio y se les ha pedido que firmen otra carta. Si no quieres participar, no te preocupes, no pasa nada, no habrá cambios en las consultas y estudios que recibes en este hospital.

Nombre: _____

Ciudad de México, a 19 de abril del 2018

DG/1000/ 248 /2018

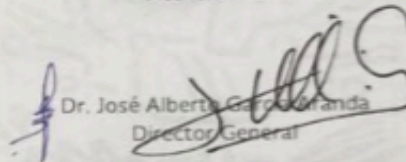
Dra. Juana Serret Montoya
Servicio de Adolescentes
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo **HIM 2017-131 FF** "FACTORES RELACIONADOS AL RETRASO PUBERAL EN ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y TERAPIA SUSTITUTIVA", han emitido el dictamen de:

APROBADO

En los términos y condiciones señalados por dichos Comités. Por lo anterior, se autoriza su desarrollo.

Atentamente


Dr. José Alberto García Branda
Director General

Con copia:

Lic. Martha Reynoso Robles. Jefa del Departamento Administrativo de Control y Gestión a la Investigación.

JAGA/JGE/IAS (así)



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD AFILIADO A LA UNAM

DR. MÁRQUEZ 162, COL. DOCTORES, DEL. CUAUHTÉMOC, C.P. 06720 MÉXICO D.F.
CONMUTADOR: 5228-9917 EXT. 4314 Y 4100
www.himifg.edu.mx

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

FORMATO COMITÉ DE BIOSEGURIDAD

APROBADO Agosto-2015

	DIA	MES	AÑO
FECHA	15	02	2018

NÚMERO ASIGNADO POR LA DIRECCION DE INVESTIGACIÓN A SU PROYECTO:

TÍTULO COMPLETO DE SU PROYECTO:

ALTERACIONES PUBERALES EN ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SU IMPACTO CLÍNICO

Evaluación

A. Indique el nivel de Bioseguridad de este estudio.

BSL1, BSL2, BSL3 o BSL4	BSL1
No aplica	

B. En el desarrollo de este protocolo trabajarán con muestras biológicas de pacientes, modelos animales, microorganismos, plásmidos, organismos genéticamente modificados y/o utilizará material radioactivo, fuentes radiactivas no encapsuladas o agente(s) corrosivos, reactivos, explosivos, tóxicos o inflamables?

SI XXX	NO aplica
--------	-----------

Si la respuesta es "NO aplica" a las preguntas anteriores lea el siguiente párrafo, firme y entregue únicamente esta hoja.

Como investigador responsable del protocolo de investigación sometido a revisión por el Comité de Bioseguridad CERTIFICO, bajo protesta de decir verdad, que la información proporcionada es verdad.

Dra. Juana Serret Montoya

Nombre y firma del(los) investigador(es) responsable(s)

En caso de que la respuesta sea "SI" a la pregunta 2 continúe proporcionando toda la información que se solicita a continuación:

1. Durante el desarrollo del protocolo utilizará y/o generará materiales o Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos (RPBI) como son muestras clínicas, tejidos humanos, modelos animales o microorganismos?

SI NO

1a. Anote en cada renglón el nombre del **RPBI**, los lugares específicos en donde se obtendrán y donde se llevará a cabo el análisis de las muestras biológicas.

MATERIAL	LUGAR DE TOMA DE MUESTRA	LUGAR DE ANÁLISIS DE LA MUESTRA
a) Muestras de sangre	Hemodialisis del Hospital Infantil de México Federico Gómez	Laboratorio Central del Hospital Infantil de México Federico Gómez y hospital de especialidades CMN SXXI

1b. Describa los procedimientos que utilizará para inactivarlos, manejarlos y desecharlos. Especifique claramente el color de los envases en que los deposita.

MATERIAL	PROCEDIMIENTO	COLOR DE ENVASE
a) Restos de sangre	Las muestras no se inactivan, la inactivación final será responsabilidad del área de control del medio ambiente del HIMFG. Los tubos con residuos de sangre se colocarán en contenedores rígidos con logotipo de riesgo biológico. Posteriormente personal capacitado del hospital del área de control del medio ambiente será el encargado de recoger dichos contenedores para su disposición final.	Rojo
a) Guantes y materiales punzo-cortantes (agujas, vidrio, puntas para micropipetas)	Las muestras no se inactivan. El personal capacitado del hospital del área de control del medio ambiente será el encargado de recoger los contenedores y recolectores para su disposición final. El material punzo-cortante se depositará en contenedores rígidos de polipropileno, de color rojo, con el logotipo de riesgo biológico, que permitan la visualización del volumen ocupado, siendo resistentes a fracturas y pérdidas de contenidos al caerse. El material no punzo-cortante será depositado en bolsas de plástico rojas con el logotipo de riesgo biológico.	Rojo.

2.- Si en su proyecto utilizarán metodologías que involucren **DNA recombinante (DNAr)**, llene la siguiente tabla. Si es necesario anexe líneas.

ORIGEN DEL DNA	HUÉSPED	VECTOR	GRUPO DE RIESGO	USO EXPERIMENTAL
No aplica				

2a. Mencione las medidas de confinamiento para el manejo de riesgo, que utilizará en las actividades que involucren DNA recombinante.

2b. Describa el procedimiento para el posible tratamiento y medidas para la eliminación de residuos que involucren DNA recombinante o fragmentos de ácidos nucleicos de cualquier origen generados en la realización del proyecto.

2c. Si en su protocolo se expondrá a animales vivos a rDNA, células con rDNA o virus recombinantes, describa su procedimiento de emergencia en caso de liberación accidental de algún animal expuesto a rDNA.

3- En su proyecto, ¿utilizará y/o generará materiales o Residuos Químicos Peligrosos (RQP) con características CRETI (corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable)?

SI XXX	NO
--------	----

3a.- Anote en cada fila el nombre de los materiales peligrosos o RQP, su código CRETI, el procedimiento para desecharlos y lineamientos para atender emergencias en caso de ruptura del envase, derrame, ingestión o inhalación accidental

MATERIAL	CODIGO CRETI	PROCEDIMIENTO PARA DESECHARLO	LINEAMIENTOS DE EMERGENCIA
a) Residuos de los kits utilizados en la cuantificación de glucosa, perfil de lípidos y hematocrito	Irritante	Los residuos generados se depositarán en contenedores de plástico rígido para desechos líquidos. Se identificará con la etiqueta CRETI MP5313-125-01. Cuando los contenedores lleguen al 80% de su capacidad, se notificará al personal del área de RPBI para su recolección.	PAux: no inducir al vómito. Enjuagar la boca y la garganta, lavar con abundante agua en caso necesario. En caso de derrame contener con aserrín. En caso de inhalación, tomar aire fresco. En caso de contacto con la piel, retirar toda la ropa contaminada y enjuagar la piel con agua.
d) Desecho del citómetro (equipo)	Corrosivo	Los materiales de plástico o consumibles que hayan estado en contacto con el reactivo (pipetas, puntas, tubos, etc.) se colocarán en un contenedor rígido previamente identificado. Según la frecuencia de uso se pedirá al personal de RPBI su recolección. Siempre se trabajará con equipo de protección	En caso de contacto con los ojos, enjuagar con abundante agua. En caso de ingesta, ingerir agua (dos vasos) y consultar al médico en caso de molestias.

2a. Mencione las medidas de confinamiento para el manejo de riesgo, que utilizará en las actividades que involucren DNA recombinante.

2b. Describa el procedimiento para el posible tratamiento y medidas para la eliminación de residuos que involucren DNA recombinante o fragmentos de ácidos nucleicos de cualquier origen generados en la realización del proyecto.

2c. Si en su protocolo se expondrá a animales vivos a rDNA, células con rDNA o virus recombinantes, describa su procedimiento de emergencia en caso de liberación accidental de algún animal expuesto a rDNA.

3- En su proyecto, ¿utilizará y/o generará materiales o Residuos Químicos Peligrosos (RQP) con características CRETI (corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable)?

SI XXX	NO
--------	----

3a.- Anote en cada fila el nombre de los materiales peligrosos o RQP, su código CRETI, el procedimiento para desecharlos y lineamientos para atender emergencias en caso de ruptura del envase, derrame, ingestión o inhalación accidental

MATERIAL	CODIGO CRETI	PROCEDIMIENTO PARA DESECHARLO	LINEAMIENTOS DE EMERGENCIA
a) Residuos de los kits utilizados en la cuantificación de glucosa, perfil de lípidos y hematocrito	Irritante	Los residuos generados se depositarán en contenedores de plástico rígido para desechos líquidos. Se identificará con la etiqueta CRETI MP5313-125-01. Cuando los contenedores lleguen al 80% de su capacidad, se notificará al personal del área de RPBI para su recolección.	PAux: no inducir al vómito. Enjuagar la boca y la garganta, lavar con abundante agua en caso necesario. En caso de derrame contener con aserrín. En caso de inhalación, tomar aire fresco. En caso de contacto con la piel, retirar toda la ropa contaminada y enjuagar la piel con agua.
d) Desecho del citometro (equipo)	Corrosivo	Los materiales de plástico o consumibles que hayan estado en contacto con el reactivo (pipetas, puntas, tubos, etc.) se colocarán en un contenedor rígido previamente identificado. Según la frecuencia de uso se pedirá al personal de RPBI su recolección. Siempre se trabajará con equipo de protección	En caso de contacto con los ojos, enjuagar con abundante agua. En caso de ingesta, ingerir agua (dos vasos) y consultar al médico en caso de molestias.

2a. Mencione las medidas de confinamiento para el manejo de riesgo, que utilizará en las actividades que involucren DNA recombinante.

2b. Describa el procedimiento para el posible tratamiento y medidas para la eliminación de residuos que involucren DNA recombinante o fragmentos de ácidos nucleicos de cualquier origen generados en la realización del proyecto.

2c. Si en su protocolo se expondrá a animales vivos a rDNA, células con rDNA o virus recombinantes, describa su procedimiento de emergencia en caso de liberación accidental de algún animal expuesto a rDNA.

3- En su proyecto, ¿utilizará y/o generará materiales o Residuos Químicos Peligrosos (RQP) con características CRETI (corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable)?

SI XXX	NO
--------	----

3a.- Anote en cada fila el nombre de los materiales peligrosos o RQP, su código CRETI, el procedimiento para desecharlos y lineamientos para atender emergencias en caso de ruptura del envase, derrame, ingestión o inhalación accidental

MATERIAL	CODIGO CRETI	PROCEDIMIENTO PARA DESECHARLO	LINEAMIENTOS DE EMERGENCIA
a) Residuos de los kits utilizados en la cuantificación de glucosa, perfil de lípidos y hematocrito	Irritante	Los residuos generados se depositarán en contenedores de plástico rígido para desechos líquidos. Se identificará con la etiqueta CRETI MP5313-125-01. Cuando los contenedores lleguen al 80% de su capacidad, se notificará al personal del área de RPBI para su recolección.	PAux: no inducir al vómito. Enjuagar la boca y la garganta, lavar con abundante agua en caso necesario. En caso de derrame contener con aserrín. En caso de inhalación, tomar aire fresco. En caso de contacto con la piel, retirar toda la ropa contaminada y enjuagar la piel con agua.
d) Desecho del citómetro (equipo)	Corrosivo	Los materiales de plástico o consumibles que hayan estado en contacto con el reactivo (pipetas, puntas, tubos, etc.) se colocarán en un contenedor rígido previamente identificado. Según la frecuencia de uso se pedirá al personal de RPBI su recolección. Siempre se trabajará con equipo de protección	En caso de contacto con los ojos, enjuagar con abundante agua. En caso de ingesta, ingerir agua (dos vasos) y consultar al médico en caso de molestias.

- PERMISO OTORGADO POR LA COFEPRIS A LA COMPAÑIA QUE TRANSPORTARÁ LAS MUESTRAS.

6. Describa brevemente la infraestructura y condiciones de trabajo con que cuenta para la realización de su proyecto, en relación con los puntos anteriores.

Posteriormente de tomar la muestra y colocarla en un tubo de tapon rojo, se transportará con una hielera, la cual contendrá una gradilla y un papel filtro en la base de la hielera, para absorber cualquier tipo de derrame.
En la unidad de investigación se centrifugará la muestra y se separará el suero. Este se realizará alícuotas de 0.5ml cada uno y se conservaran en congelador especial que tienen en el servicio.
El equipo que se utilizará para la cuantificación de los metabolitos a estudiar será el ArchiTec ubicado en el laboratorio de la Unidad de Investigación endocrinología del hospital de especialidades CMN SXXI

7. Si tiene algún comentario adicional, por favor, escríbalo abajo

NOTA: *Cuando el protocolo se realice en colaboración con otras instituciones e incluya el manejo de cualquier muestra de origen humano, animal o de algún microorganismo, así como el manejo de algún reactivo peligroso (CRETI), se requiere anexar el formato de aprobación por parte de la Comisión de Bioseguridad de la o las instituciones que se responsabilizarán de tomar, procesar, transportar y/o desechar las muestras o reactivos; así mismo, en estos proyectos se deberá anexar un apartado de bioseguridad detallando como se manejarán y desecharán los RPBI o CRETI.
Se deberá anexar el comprobante de asistencia a cursos de manejo de residuos peligrosos, productos y/o materiales infectocontagiosos de algún participante del proyecto de investigación.*

Dra. Juana Serret Montoya

QFB Leticia Damasio Santana

Nombre y firma del investigador responsable

Nombre y firma del técnico responsable

Guía para la evaluación de las consideraciones éticas 2014

1. El protocolo corresponde a:

a) Investigación sin riesgo ¹

SI NO

¹Técnicas y métodos de investigación documental, no se realiza intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales, es decir, sólo entrevistas, revisión de expedientes clínicos, cuestionarios en los que no se traten aspectos sensitivos de su conducta.

b) Investigación con riesgo mínimo ²

SI NO

² Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos para diagnóstico o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: somatometría, pruebas de agudeza auditiva, electrocardiograma, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 40 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean medicamentos de investigación no registrados por la Secretaría de Salud (SS).

c) Investigación con riesgo mayor que el mínimo ³

SI NO

3. *Aquel estudio en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas entre las que se consideran: estudios con exposición a radiaciones, ensayos clínicos para estudios farmacológicos en fases II a IV para medicamentos que no son considerados de uso común o con modalidades en sus indicaciones o vías de administración diferentes a los establecidos; ensayos clínicos con nuevos dispositivos o procedimientos quirúrgicos extracción de sangre mayor del 2 % de volumen circulantes en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.*

2. ¿Se incluye formato de consentimiento informado? ⁴

SI NO

4. *Deberá incluirse en todos los protocolos que corresponden a riesgo mayor al mínimo y con riesgo mínimo. Tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensarse al investigador la obtención del consentimiento informado por escrito.*

3. En el caso de incluir el Formato de **Consentimiento Informado**, señalar si están integrados los siguientes aspectos:

- | | | | | |
|---|----|-------------------------------------|----|--------------------------|
| a) Justificación y objetivos de la investigación | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| b) Descripción de procedimientos a realizar y su propósito | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| c) Molestias y riesgos esperados | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| d) Beneficios que pudieran obtenerse | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| e) Posibles contribuciones y beneficios para participantes y sociedad | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| f) Procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| g) Garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| h) Menciona la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| i) La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| j) El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |

- k) La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación y, que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación
- SI NO
- l) Indica los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación
- SI NO
- m) Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y en su nombre firmará otra persona que él designe
- SI NO
- n) El nombre y teléfono a la que el sujeto de investigación podrá dirigirse en caso de duda
- SI NO
- ñ) La seguridad de que el paciente se referiría para atención médica apropiada en caso necesario
- SI NO

4. Si el proyecto comprende investigación en menores de edad o incapaces

- a) El investigador debe asegurarse previamente de que se han hecho estudios semejantes en personas de mayor edad y en animales inmaduros, excepto cuando se trate de estudiar condiciones que son propias de la etapa neonatal o padecimientos específicos de ciertas edades

SI NO

- b) Se obtiene el escrito de consentimiento informado de quienes ejercen la patria potestad o la representación legal del menor o incapaz de que se trate.

SI NO

- c) Cuando la incapacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, el investigador obtiene además la aceptación del sujeto de investigación, después de explicar lo que se pretende hacer.

SI NO

5. Si el proyecto comprende investigación en mujeres de edad fértil, embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia y en recién nacidos. **NO**

PROCEDE

- a) ¿Se aseguró el investigador que existen investigaciones realizadas en mujeres no embarazadas que demuestren su seguridad, a excepción de estudios específicos que requieran de dicha condición?

SI NO

- b) Si es investigación de riesgo mayor al mínimo, se asegura que existe beneficio terapéutico (las investigaciones sin beneficio terapéutico sobre el embarazo en mujeres embarazadas, no deberán representar un riesgo mayor al mínimo para la mujer, el embrión o el feto)

SI NO

- c) Que las mujeres no están embarazadas, previamente a su aceptación como sujetos de investigación

SI NO

d) Que se procura disminuir las posibilidades de embarazo durante el desarrollo de la investigación

SI NO

e) Se planea obtener la carta de consentimiento informado de la mujer y de su cónyuge o concubinario, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido en su caso (el consentimiento del cónyuge o concubinario sólo podrá dispensarse en caso de incapacidad o imposibilidad fehaciente o manifiesta para proporcionarlo, porque el concubinario no se haga cargo de la mujer, o bien cuando exista riesgo inminente para la salud o la vida de la mujer, embrión, feto o recién nacido)

SI NO

f) La descripción del Proceso para obtener el consentimiento de participación en el estudio

SI NO

g) Se entrega de una copia del consentimiento a los responsables del cuidado del paciente

SI NO

h) La descripción de las medidas que se piensan seguir para mantener la confidencialidad de la información

SI NO

i) La experiencia del investigador principal y co-investigadores en este tipo de investigación

SI NO

j) Las posibles contribuciones y beneficios de este estudio para los participantes y para la sociedad

SI NO