



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

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

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

Tesista:

Dra. Nora Elena Quiroz Valencia
Email: doogan25@hotmail.com

Investigador principal:

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

Investigadores asociados

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

Dr. Roberto Bernáldez Rios
Jefe del Servicio de Hematología
Tel. oficina: 56276900 ext. 22515

ENERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA
Resumen	3
Antecedentes.....	4
Justificación	15
Planteamiento del problema.....	16
Objetivos.....	17
Hipótesis.....	18
Material y métodos.....	19
Definición de variables	20
Descripción del estudio	22
Análisis estadístico	23
Aspectos éticos.....	24
Resultados.....	25
Discusión.....	32
Conclusiones	37
Bibliografía.....	38
Anexos.....	41

RESUMEN

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

AUTORES: Dra. Juana Serret Montoya, Dra. Nora Elena Quiroz Valencia, Dr. Miguel Angel Villasis Keever, Dr. Roberto Bernáldez Rios

INTRODUCCIÓN. La leucemia dentro de las enfermedades neoplásicas, se encuentra entre las primeras causas de muerte en el mundo. Es la neoplasia mas frecuente en la infancia en menores de 15 años. El cáncer entre la población estadounidense de 1 a 19 años de edad, es la segunda causa de muerte. En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000. Mientras incrementa el número de sobrevivientes pediátricos al cáncer, se observan con mayor frecuencia las secuelas del cáncer en la adolescencia, como las alteraciones del crecimiento y desarrollo, en particular las relacionadas con el desarrollo puberal y la fertilidad. Esto ha sido motivo de diferentes publicaciones donde se describe que una de las principales inquietudes en los pacientes sobrevivientes de cáncer, es la capacidad reproductiva durante su vida adulta posterior al tratamiento antineoplásico. En la literatura existen diferentes estudios sobre las alteraciones menstruales en adolescentes con cáncer dentro de ellos las leucemias; la mayoría están enfocados a la frecuencia y los factores de riesgo asociados; en algunos se ha observado que el estado prepuberal al momento del diagnóstico y tratamiento ofrece alguna protección al daño gonadal. Sin embargo, los estudios son limitados y poco se han enfocado a las adolescentes.

OBJETIVOS: 1) Estimar la frecuencia y tipo de alteraciones menstruales en adolescentes sobrevivientes de leucemia que se encuentran en periodo de vigilancia. 2) Describir el tipo de leucemia y tratamiento de las adolescentes sobrevivientes que presentan alteraciones menstruales.

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

RESULTADOS: Se incluyeron 18 pacientes con antecedente de leucemia en vigilancia en el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Siglo XXI entre 10 años 4 meses y 18 años de edad con una mediana 13 años 11 meses. La edad al diagnóstico fue entre 5 meses y 15 años 5 meses con una mediana 5 años 7 meses. El 39% presentó alteraciones menstruales; oligomenorrea en 5 pacientes y en 2 proiomenorrea. De los 5 casos con oligomenorrea, 2 presentaron síndrome de ovarios poliquísticos, los 3 restantes no se encontraron alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. De las 2 pacientes con proiomenorrea una presentó peso bajo e hipotiroidismo subclínico y sin alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario ni en el ultrasonido, la otra paciente con obesidad únicamente, tampoco presentó alteraciones hormonales ni ultrasonográficas, ambas con edad ginecológica menor de 2 años. Se detectó entre las pacientes con alteraciones menstruales el antecedente de uso de agentes alquilantes en el 71% y de radioterapia en el 57%.

CONCLUSIONES: La frecuencia de alteraciones menstruales en pacientes con antecedente de leucemia en vigilancia es del 39% La oligomenorrea y la proiomenorrea fueron las alteraciones menstruales más frecuentes. Se observó que las pacientes con alteraciones menstruales recibieron en mayor proporción tratamiento a base alquilantes y radioterapia a cráneo.

ANTECEDENTES

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

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

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

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

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

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

1. Causas hipotálamo-hipofisiarias:

Como se comentó, la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico es una de las causas más frecuentes de trastornos del ciclo en la adolescencia. Dentro de este grupo, también se encuentran los trastornos de la conducta alimentaria, la pérdida de peso y el sobreentrenamiento físico pueden producir trastornos del ciclo menstrual. Tumores, como el

craneofaringioma, pueden asociarse a una alteración en la secreción de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH). Las pacientes con adenomas productores de prolactina (prolactinomas) se manifiestan por oligomenorrea o amenorrea secundaria, ya que las concentraciones elevadas de prolactina producen una alteración en el patrón de secreción de gonadotrofinas.¹

2. Causas ováricas :

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

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

3. Causas uterinas:

Dentro del grupo, en adolescentes las causas alteraciones menstruales principalmente son las malformaciones del aparato genital, como alteraciones de la permeabilidad de los conductos de Müller, (imperforación del himen, obstrucción del canal vaginal o del cuello uterino) que producen acumulación de sangre en la vagina, útero y/o trompas.¹

4. Asociados a enfermedades crónicas o sistémicas:

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

La leucemia en la edad pediátrica

En general, las enfermedades neoplásicas se dividen en tumores sólidos y leucemias, se encuentran entre las primeras causas de muerte en el mundo. Entre la población estadounidense de 1 a 19 años de edad, es la segunda causa de muerte, sólo superada por los accidentes. En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en menores de 15 años; se presenta en aproximadamente uno de cada 29,000 niños en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) cada año. Se ha estimado que en la ciudad de México, las leucemias representan alrededor de 40% de todas las neoplasias, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34%.⁶ Servando Juárez y colaboradores realizaron un estudio, donde se estimó la frecuencia de las neoplasias malignas en población de niños en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Se incluyeron casos atendidos entre el primero de enero de 1996 al 31 de diciembre del 2001. En orden de frecuencia, de un total de 1, 702 casos de neoplasias malignas, se describe que la leucemia correspondió al grupo más numeroso, con 784 casos (46.1%), seguido de tumores del sistema nervioso central 197 (11.6%), linfomas 194 casos (11.4%), tumores de células germinales 110 casos (6.5%) y de tumores de óseos con 97 casos (5.7%).⁷

Los protocolos de tratamiento en la mayoría de las neoplasias en niños se basan en la administración simultánea de múltiples citostáticos, con distintos mecanismos de acción a la máxima dosis tolerada, lo que se conoce como quimioterapia combinada. En comparación con las pautas de tratamiento basadas en la administración de un único fármaco, la combinación de distintas drogas ha permitido aumentar el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión de su enfermedad y prolongar la duración de la misma. El objetivo de la administración secuencial de varios quimioterápicos es vencer la resistencia de las células tumorales a los

fármacos aislados, resistencia que se ha observado hasta en un 50% de los tumores recién diagnosticados. Resulta difícil predecir si un determinado tumor responderá a un citostático específico; por ello, la asociación de varios fármacos aumenta las probabilidades de respuesta tumoral, retrasando la aparición de resistencias adquiridas a quimioterápicos. Los fármacos seleccionados deben presentar actividad individual frente al tumor específico, escasa superposición de efectos tóxicos y actividad sinérgica o aditiva, es decir, que no presenten resistencias cruzadas. Dentro de los medicamentos utilizados en el cáncer infantil se encuentran: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de la Vinca, antibióticos tumorales, así como el cisplatino y sus derivados.⁸

La radioterapia constituye un procedimiento terapéutico de gran eficacia en el tratamiento de leucemia en pacientes con recaídas al sistema nervioso central o a raquis. No obstante, su aplicación en la infancia requiere una especial atención, debido a sus potenciales efectos sobre el crecimiento y desarrollo y el riesgo de segundos tumores a largo plazo. Las dosis de radiación empleadas y la forma de administración dependen de la edad del paciente, la localización, el tipo y la radiosensibilidad del tumor.⁹

Alteraciones secundarias a tratamiento quimioterápico de la función gonadal

La terapia moderna para las enfermedades malignas ha prolongado el intervalo libre de enfermedad y ha aumentado el rango de curación. Sin embargo, mientras incrementa el número de sobrevivientes de leucemia pediátricos, se observan con mayor frecuencia las secuelas del cáncer en la adolescencia, como las alteraciones del crecimiento y desarrollo, en particular las relacionadas con el desarrollo puberal y la fertilidad. Esto ha sido motivo de diferentes publicaciones donde se describe que una de las principales inquietudes en los pacientes sobrevivientes de leucemia, es la capacidad reproductiva durante su vida adulta posterior al tratamiento antineoplásico. Michel G y col., en el 2008, realizaron un estudio para determinar las necesidades de salud que presentaba una cohorte de sobrevivientes al cáncer. Se reporta que los principales efectos tardíos fueron la dificultad para tener hijos, el daño a ovarios y testículos, así como problemas tiroideos, de depresión, la funcionalidad sexual. Con estos resultados se consideró importante evaluar la posible falla en la función gonadal como parte del manejo integral de este grupo de pacientes.¹⁰

La terapia para leucemias puede afectar de manera adversa la función gonadal, tanto la producción de hormonas como la viabilidad de células germinales. Los predictores de los efectos a largo plazo incluyen el sexo del paciente, el tipo de terapia (radiación o quimioterapia), la dosis y duración de terapia, así como la edad y madurez sexual del paciente en el momento de recibir el tratamiento.^{11,12}

Los alquilantes son los agentes quimioterápicos que con más frecuencia se asocian al daño gonadal.^{12,13} Debido a que estos fármacos no necesitan la proliferación celular para sus efectos citotóxicos, pueden destruir los ovocitos en reposo y posiblemente las células pregranulosas de los folículos primordiales. Por otro lado, aunque existen pocos datos sobre el efecto del metotrexate en la función gonadal, no se han descrito efectos adversos sobre el ovario. Para algunos medicamentos, como la ciclofosfamida, existe una correlación directa entre la dosis y el desarrollo de insuficiencia ovárica, aunque el efecto en cuanto a la duración del tratamiento no es bien conocido. Algunos autores consideran que la ciclofosfamida y citarabina (ara-c) son drogas antileucémicas que más perjudican la función ovárica. El grado de daño gonadal depende del tipo y dosis total de quimioterapia que se usa, así como el lugar y la dosis que recibieron de radioterapia.¹³

En cuanto a la radiación se sabe que los ovocitos son muy sensibles a la radiación. La edad de la paciente y el grado, tipo y horario de irradiación son los factores pronósticos principales para el desarrollo de la insuficiencia ovárica. Se conoce que una dosis única es más destructiva para los ovocitos que las fraccionadas, y que la radiación a pelvis y abdomen son las que se acompañan de mayor riesgo, aunque la radiación dispersa puede causar daños importantes, incluso cuando los ovarios no están dentro del campo de radiación.¹⁴ Con el envejecimiento normal, los vasos ováricos generan de forma espontánea esclerosis y proliferación miointimal hasta el punto de oclusión de la luz del vaso. La lesión por radiación acelera este proceso de daño a los vasos pequeños, como efectos tardíos la organización de trombos o masas de fibrina alrededor de histiocitos espumosos en la íntima de los vasos pequeños.¹⁵

Para contrarrestar el efecto de la radioterapia, en la actualidad una práctica común en mujeres jóvenes es la colocación de los ovarios fuera del campo de la radiación (ooforopexia) para

disminuir su exposición a los efectos del daño de la radiación ionizante y con esto prevenir las secuelas a largo plazo de falla ovárica.¹⁰

También en años recientes se han descrito medidas preventivas para reducir el daño inducido por quimioterapia. La premisa básica es la supresión gonadal artificial que puede hacer que la gónada resista los efectos deletreos de la terapia con radiación y quimioterapia. De esta forma se ha demostrado cierto éxito para preservar la función reproductiva mediante la supresión de la actividad con anticonceptivos orales. También los agonistas de la GnRH (leuprolide) y progesterona han mostrado protección a la gónada de los efectos negativos de la ciclofosfamida, la idea principal con esta conducta es la reducción del número de células vulnerables en mitosis y crear, temporalmente, un estado prepuberal en las mujeres antes y durante la quimioterapia.¹⁰

Frecuencia de alteraciones menstruales en adolescentes con leucemia

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

Stillman y col., en 1981, revisaron a 182 niñas sobrevivientes de cáncer infantil 52 pacientes (12%) presentaron falla ovárica aguda. La falla ovárica aguda se encontró en 17/25 pacientes (68%) que habían tenido ambos ovarios dentro del campo de radioterapia, en 5/35 pacientes (14%) en quienes los ovarios estaban en el borde del campo de tratamiento y en ninguna de 122 pacientes con uno o ambos ovarios fuera del campo de tratamiento. La probabilidad de falla ovárica aguda fue más alta en pacientes con ambos ovarios en el campo de radiación (OR19.7; IC95%, 5.3 a 72.8). En el análisis multivariado al considerar el tipo de tumor, edad al diagnóstico, duración del seguimiento, cirugía de tumor abdominal, radioterapia abdominal, número de agentes quimioterapéuticos administrados, así como la dosis acumulada de drogas reveló que la localización de los ovarios con relación al campo de radioterapia fue el único factor de riesgo asociado a falla ovárica aguda.¹³

En otro estudio retrospectivo realizado en Eslovenia, por Zadavec L y col. tuvo como objetivo definir el efecto deletéreo del tratamiento del cáncer en el estado gonadal de jóvenes adultos

tratados para leucemia en la infancia y la adolescencia. Se evaluó la función ovárica y testicular en 67 sobrevivientes de largo plazo (37 mujeres, 30 varones) tratados entre 1973 y 1992. La edad al diagnóstico varió de uno a 16 años y la evaluación de la función gonadal fue de cuatro a 25 años más tarde. Todos habían sido tratados con varias combinaciones de quimioterapia (incluyendo ciclofosfamida y citarabina en 32 pacientes), 62 pacientes había recibido la irradiación craneal profiláctica con 12– 49 Gy, dos pacientes habían tenido irradiación craneoespinal con 24 y 10 Gy respectivamente. Se encontró hipogonadismo primario en 6 (9%) de los pacientes. Cinco (16,5%) hombres tenían hipogonadismo primario con evidencia de daño en el epitelio germinal, 2 de ellos, con RT a nivel testicular, tenían evidencia de daño a las células de Leydig y en 2 también había evidencia de disfunción de las células de Leydig. En una mujer se encontró hipogonadismo primario, se trató con dosis altas por recaída (QT contiene CYC, abdominal RT y RT craneoespinal), era amenorreica y fue necesaria la terapia de sustitución de estrógenos. Cinco mujeres tuvieron pubertad precoz después de RT craneal. Una mujer tuvo hipogonadismo hiposomatotrópico secundario después de RT craneal con 30 Gy, un varón tuvo hiposomatotropismo primario después de recibir dos veces RT craneal (49 Gy totales).¹⁶

Wallace H y col. en Inglaterra en el año 1992 evaluaron la función ovárica en 40 sobrevivientes de LLA a largo plazo (cinco años posteriores al diagnóstico) que habían recibido tratamiento y que se encontraban en remisión. La evaluación consistió en la historia menstrual y de embarazo de cada paciente. La edad media de evaluación fue de 18.8 años (variación 12 a 34 años), mientras que el tratamiento oncológico se había brindado a una edad promedio de 5.5 años (1.5 – 15.5 años). Además de quimioterapia, el tratamiento incluyó radiación al cráneo entre 17 y 25 Gy; pero hubo ocho pacientes que también recibieron radiación a la columna a dosis de 10 a 14 Gy. Se tomaron niveles séricos de la FSH, LH y estradiol. La concentración de progesterona sérica se midió en pacientes que se encontraban en la fase lútea del ciclo menstrual. En los resultados se determinó que todas las pacientes lograron un desarrollo sexual de etapa adulta; con una edad media de la menarca a los 12.4 años (9.0 – 14.6 años) y que la mayoría de las pacientes (37, 92.5%) tenían menstruaciones regulares. Con objeto de conocer la función ovárica se formaron 4 grupos de pacientes: Grupo I, Evidencia de ovulación y embarazo confirmado: 10 pacientes (7 embarazos, 4 con recién

nacidos normales); Grupo II, Evidencia de ovulación sin evidencia de daño ovárico: 11 pacientes con niveles sérica de progesterona > 25 nmol/L y niveles normales de gonadotrofinas. Grupo III, Sin evidencia de daño ovárico pero sin evidencia de ovulación: 15 pacientes, con características sexuales secundarias normales, menstruaciones regulares, y niveles de gonadotrofinas normales pero con fase lútea negativa. Grupo IV, Evidencia de daño ovárico: 4 pacientes con gonadotrofinas elevadas, bajo nivel de estradiol e irregularidades menstruales. Ninguna desarrolló falla ovárica o requirió terapia de reemplazo normal. Conviene señalar que tres pacientes del último grupo habían recibido radioterapia craneoespinal y una ciclofosfamida.¹⁷

Por otro lado, en 1998 Chiarelli y col. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en Toronto, Canadá para determinar el riesgo de menopausia prematura en mujeres, quienes habían recibido radiación abdomino-pélvica o quimioterapia con agentes alquilantes; este grupo se comparó con pacientes que solamente fueron tratadas con cirugía. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico histológico confirmado de alguna malignidad antes de los 20 años de edad, sobrevivientes por al menos cinco años después del diagnóstico y con más de 18 años de edad al momento del estudio. Fueron 1,581 mujeres, el 11.1% eran pacientes con leucemia, en quienes se identificó el tipo de neoplasia y edad al momento del tratamiento, así como sitio de cirugía, dosis de radiación y el tipo de quimioterapia. Las pacientes se clasificaron dentro de cinco grupos de tratamiento: cirugía, quimioterapia con agentes alquilantes, radiación abdomino-pélvica, agentes alquilantes más radiación abdomino-pélvica y otros tratamientos. En el momento de la evaluación las sobrevivientes tenían entre 18 y 28 años de edad, 63 (4%) tuvieron menopausia desde que completaron su terapia para el cáncer, en promedio a la edad de 24 años. Se determinó que el riesgo de presentar menopausia prematura en mujeres que recibieron radiación abdomino-pelvica y quimioterapia con agentes alquilantes fue de RR 2.58; IC 95%, 1.14 - 5.80, pero fue mayor cuando el diagnóstico fue después de la pubertad (RR 3.23; IC 95% 1.33 - 7.82). Mientras que no hubo riesgo de menopausia prematura en las mujeres tratadas con quimioterapia con agentes alquilantes o en las mujeres diagnosticadas antes de la pubertad, independientemente del tipo de tratamiento recibido.¹⁸

En 1999, Meior y col. realizaron un estudio prospectivo de una cohorte, donde se evaluó la frecuencia de falla ovárica en pacientes jóvenes con cáncer después del tratamiento de

quimioterapia, tomando en cuenta la edad de las pacientes, protocolo de tratamiento y tipo de enfermedad. Las pacientes elegidas para el estudio tenían ciclos menstruales regulares antes del tratamiento antineoplásico. La evaluación incluyó niveles de gonadotropinas. Se estudiaron 168 pacientes de 11 a 44 años de edad, quienes fueron tratadas con quimioterapia convencional; del total, 47 tuvieron diagnóstico de leucemia mielocítica aguda (LMA), 36 linfoma no Hodgkin, 47 enfermedad de Hodgkin y 38 cáncer de mama. La frecuencia de falla ovárica para todo el grupo fue de 34%, siendo de 15% para las pacientes con LMA, de 44% en las pacientes con linfoma no Hodgkin, de 32% con enfermedad de Hodgkin, y de 50% en las pacientes con cáncer de mama. Los factores que se asociaron con la falla ovárica fueron: el uso de agentes alquilantes (OR = 3.98), de cisplatino (OR = 1.77) y la mayor edad al momento del tratamiento ($p = 0.0001$).¹⁹

Bath y col., en Edinburgo en el 2001, realizaron un estudio casos y controles donde se evaluó la función hipotálamo-hipófisis-ovario después del tratamiento con quimioterapia y radiación craneal en pacientes con LLA. Se incluyeron 12 pacientes que tenían edad media al diagnóstico de 4.7 años, y 20.8 años edad al momento de la evaluación. Se obtuvo una muestra diaria de orina durante dos a cinco ciclos menstruales consecutivos (un total de 41 ciclos) para el análisis de la LH y la excreción de esteroides. Se tomaron muestras de sangre y ecografía ovárica en la fase folicular temprana. Dieciséis mujeres sanas con ciclos menstruales regulares fueron los controles. Se observó que la excreción urinaria de LH fue significativamente menor en las pacientes con LLA durante todo el ciclo, en particular durante el pico de LH. La duración de la fase lútea fue significativamente menor en los pacientes que en los controles. En la fase lútea la excreción de pregnandiol fue ligeramente baja pero no significativamente inferior. La excreción de estrona en la fase folicular y en la fase lútea fue menor en los pacientes que en los controles. El estradiol plasmático en la fase folicular también fue menor en el grupo de pacientes, aunque las concentraciones de LH, FSH, la inhibina A y B fueron similares. Estos datos indican que el tratamiento para niñas con leucemia puede provocar desórdenes ovulatorios, probablemente relacionado con la radiación craneal.²⁰

Por otro lado, con respecto a la menopausia prematura, Green y Sklar estudiaron a 2,819 sobrevivientes de cáncer en la infancia con más de 18 años de edad, las cuales se compararon con un grupo control de 1,065 hermanas de las participantes. 1025 (36%) eran

pacientes con antecedente de leucemia, el resto tumores sólidos (43%) linfoma no Hodgkin (5.4%) y Hodgkin (14%). 65 (2.3%) pacientes desarrollaron menopausia prematura, de las cuales 9 (14%) tenían antecedente de leucemia. Los factores de riesgo para presentar menopausia prematura incluyeron edad al momento del tratamiento, exposición a dosis incrementadas de radiación a los ovarios, mayor número y de dosis de agentes alquilantes utilizados, tener diagnóstico de enfermedad de Hodgkin. Para las sobrevivientes que recibieron agentes alquilantes más radiación abdomino-pélvica, la incidencia acumulada de menopausia prematura fue cercana al 30%.²¹

Chemaitilly y colaboradores, llevaron a cabo una investigación de tipo retrospectivo para evaluar los factores relacionados con falla ovárica aguda. Se estudiaron 3,390 sobrevivientes de cáncer infantil (con 5 años o más de supervivencia), en 26 centros médicos de EUA y Canadá, entre el periodo de 1970 y 1986. 1,131 (33%) pacientes con diagnóstico de leucemia, 1032 correspondían a LLA y 99 pacientes a LMA. Al momento de la evaluación todas las participantes eran adultas, pero al momento del diagnóstico tenían menos de 21 años. Dependiendo de la extensión del daño ovárico, se clasificaron dos formas de falla ovárica prematura: las sobrevivientes que perdieron la función ovárica durante la terapia para cáncer o poco después se clasificaron con falla ovárica aguda; mientras que las sobrevivientes que conservaron la función ovárica después de completar el tratamiento para cáncer y que experimentaron menopausia a la edad de < 40 años se clasificaron como menopausia temprana. Del total de pacientes, 215 casos (6.3%) desarrollaron falla ovárica aguda, de las cuales 31 (14.4%) tenían LLA y 12 (5.6%) LMA. Los factores asociados para presentar falla ovárica aguda fueron una edad mayor al momento del diagnóstico (entre 13 y 20 años de edad), el diagnóstico de linfoma Hodgkin o haber recibido radioterapia abdominal o pélvica. En el análisis de regresión logística, los factores de riesgo independientes para la falla ovárica aguda fueron: las mayores dosis de radiación a ovarios, haber sido tratadas con procarbazona, y la exposición a ciclofosfamida entre los 13 y 20 años de edad.²²

De este mismo estudio se deriva otro realizado por Armstrong en 1994 donde se analizaron 14,000 pacientes con diagnóstico de leucemias, tumores de SNC, linfoma Hodgkin y no Hodgkin, tumores renales, neuroblastoma sarcomas de tejidos blandos y tumores óseos. Se evaluaron 235 mujeres sobrevivientes de tumores del SNC y más de 1,000 hermanas de las pacientes (que constituyeron en grupo control). Las sobrevivientes de tumores del SNC fueron

más propensas a tener menarca antes de los diez años en comparación con sus hermanas (11.9% vs 1.0%). De las 138 sobrevivientes que recibieron RT al eje hipotálamo-hipofisis, 20 (14.5%) tuvieron comienzo de la menarca antes de los 10 años, frente al 4,3% de las que no recibieron RT. La edad ≤ 4 años al momento del diagnóstico se asoció con un mayor riesgo (OR = 4.0; IC95% = 1.7 – 10.0) de menarca temprana. Mientras que en las sobrevivientes de tumores del SNC la aparición de la menarca después de los 16 años fue más frecuente que en las hermanas (10.6% vs 1.9%) (OR = 6.6; IC 95% = 3.4 – 11.4). Las dosis de RT > 50 Gy al eje hipotálamo-hipofisis (OR = 9.0; IC 95% = 2.3 – 59.5) y RT espinal se asoció con aumento del riesgo de la menarca tardía, al igual que la edad > 10 años en el momento del diagnóstico (OR = 3.0; IC 95% = 1.3 – 7.0).¹²

Abordaje diagnóstico de las adolescentes con trastornos menstruales

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

JUSTIFICACIÓN

Las estimaciones sugieren que 1 de cada 450 adolescentes y adultos jóvenes es un sobreviviente a largo plazo de cáncer infantil. Esto se basa en estimaciones de que el cáncer se produce en 1 de cada 600 niños y en 1 por cada 300 adolescentes. Lo anterior, es gracias a que la terapia moderna para las enfermedades malignas ha prolongado el intervalo libre de enfermedad y ha aumentado la frecuencia de curación. Sin embargo, mientras al incrementar el número de sobrevivientes pediátricos al cáncer, las secuelas del tratamiento del cáncer deben ser consideradas en la adolescencia; en particular, entre las pacientes del sexo femenino se pueden encontrar alteraciones menstruales, problemas de fertilidad, talla baja o trastornos del estado de nutrición.¹ Los predictores de estos efectos a largo plazo incluyen el tipo de terapia (radiación o quimioterapia), la dosis y duración de terapia y, en menor grado, la edad y madurez sexual del paciente.^{1,9}

En este contexto, conviene mencionar que en la actualidad uno de los temas que más preocupan a los sobrevivientes de leucemia, siendo ya adultos jóvenes, es el impacto que tiene la enfermedad y su tratamiento sobre la función reproductiva y las consecuencias para la salud de su descendencia.¹⁰ Por lo que es necesario el estudio integral de este grupo de pacientes para determinar si presentan alteraciones menstruales, donde además de determinar la posibilidad de disfunción gonadal, se incluyan alteraciones en el estado de nutrición, otros problemas endócrinos (como el hipotiroidismo, hiperprolactinemia) o anatómicos.

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, el cáncer incluyendo leucemia es una de las causas más comunes de morbilidad y mortalidad, anualmente se registran en todo el mundo más de 10 millones de nuevos casos de cáncer y más de 6 millones de defunciones por esta enfermedad.⁷

Desde hace varios años se conoce que la terapia para cáncer puede afectar de manera adversa la función gonadal, tanto la producción de hormonas como la viabilidad de células germinales. La toxicidad gonadal por la quimioterapia o radioterapia es una de las secuelas a largo plazo que más importa a los jóvenes sobrevivientes de leucemia en la edad reproductiva, por las implicaciones en su fertilidad.¹⁴

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

De esta forma las preguntas de investigación fueron:

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

OBJETIVOS

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

HIPOTESIS

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

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

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

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

Universo de trabajo. Adolescentes del sexo femenino con antecedente de leucemia que se encontraban en periodo vigilancia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes del sexo femenino.
- Pacientes en estadio de Tanner III mamario.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia en vigilancia, es decir, que tuvieran cuando menos tres meses de haber suspendido de manera electiva su tratamiento hematológico programado con quimioterapia o radioterapia.
- Pacientes que estuvieran en seguimiento en la consulta externa en el Hematología.

Criterios de exclusión

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

Tamaño de muestra:

No se calculó un tamaño de muestra, se incluyeron todas las pacientes que cumplieron los criterios de selección que asistían al servicio de Hematología. El muestreo fue de casos consecutivos.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES	ESCALA DE MEDICION
Edad actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la captación de la paciente.	Demográfica	Años y meses	Cuantitativa discreta
Estado nutricional	Se consideró de acuerdo con la percentila del índice de masa corporal, con la fórmula peso/talla ²	Independiente	Peso bajo (IMC< p10) Normal (IMC>10-84) Sobrepeso (IMC≥p85) Obesidad (IMC≥p95)	Cualitativa ordinal
Estadio de Tanner mamario	De acuerdo con los hallazgos de la exploración de mamas	Demográfica	Tanner III Tanner IV Tanner V	Ordinal
Alteraciones menstruales	Alteración en el ciclo menstrual normal ya sea por modificaciones en el ritmo, cantidad o duración de la menstruación ^{1,25} <u>Frecuencia:</u> normal 21 a 45 días <u>Cantidad:</u> normal 50 a 80 ml <u>Duración:</u> normal de 2 a 7 días	Dependiente	Con y sin alteraciones menstruales	Cualitativa nominal
Tipo de alteración menstrual	<u>Variación del ciclo menstrual.</u> 1. Cuando la frecuencia es menor a 21 días o mayor a 45 días. 2. Cuando la cantidad es menor a 30ml o mayor a 80 ml. (3 a 6 toallas) 3. Cuando la duración es menor a 2 días o mayor a 7 días. ^{1,25}	Dependiente	a) metrorragia o menorragia b) hipomenorrea o hipermenorrea c) amenorrea, oligomenorrea o polimenorrea	Cualitativa nominal
Tipo de leucemia	Diagnóstico de leucemia	Independiente	<u>Leucemia:</u> leucemia linfoblástica aguda y mieloblástica.	Cualitativa Nominal
Edad al inicio del tratamiento hematológico	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento del diagnóstico de cáncer	Independiente	Años y meses	Cuantitativa discreta
Momento del tratamiento hematológico de acuerdo con la pubertad	Estadio de Tanner en el momento del tratamiento antineoplásico para determinar si ya se inició la pubertad	Independiente	Al momento de diagnóstico oncológico: - Datos de desarrollo puberal: Tanner II a V. - Sin pubertad: Tanner I.	Cualitativa nominal
Tipo de tratamiento hematológico recibido	De acuerdo con los esquemas de tratamiento, tipo de tratamiento que recibió la paciente	Independiente	- Quimioterapia - Radioterapia - Quimioterapia más radioterapia	Cualitativa nominal
Tipo de quimioterapia utilizada	Grupo de medicamentos quimioterapéuticos fueron utilizados	Independiente	- Agentes alquilantes: ciclofosfamida ifosfamida. - Antimetabolitos: metotexate:	Cualitativa Nominal

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES	ESCALA DE MEDICION
			- Antraciclínas	
Tiempo recibido de quimioterapia	Tiempo en transcurrido desde la primera dosis de quimioterapia hasta el último ciclo de tratamiento	Independiente	Años y meses	Cuantitativa discreta
Dosis de radioterapia	Dosis total de radioterapia recibida en unidades Gy	Independiente	Dosis total en Gy	Cuantitativa Discreta
Sitio de aplicación de radioterapia	Región corporal donde se aplicó la radiación	Independiente	- Región craneal, o en raquis	Cualitativa nominal
Diagnóstico nosológico de las alteraciones menstruales	Alteración hormonal de acuerdo con la determinación o medición de los niveles plasmáticos de hormonas que intervienen en el funcionamiento ovárico, o bien, presencia de alteración anatómica diagnosticada por un método de imagen (USG o RMN). ²⁷ Anexo 1.	Dependiente	<p>- <u>Síndrome ovarios poliquísticos</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oligomenorrea o anovulación 2. Datos clínicos ó bioquímicos de hiperandrogenismo 3. Ovarios poliquísticos por USG.²⁸ <p>- <u>Falla ovárica aguda ó menopausia prematura</u>: FSH > 30u/l y estradiol < 20 ng/ml²⁷</p> <p>- <u>Hiperprolactinemia</u>²⁵ Prolactina > 20 ng/mL</p> <p>- <u>Hipotiroidismo</u>: TSH elevada, disminución de T4 y T3²⁵</p> <p>- <u>Anatómica</u>:</p> <p>-Himen imperforado, ausencia de útero o vagina, tabique uterino o vaginal</p> <p>- <u>Hemorragia uterina anormal</u>: menstruación irregular y/o profusa que no es causada por enfermedad estructural o sistémica. La causa más frecuente es la anovulación.²⁶</p>	Cualitativa nominal

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Antes del inicio del estudio, el protocolo se sometió a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud.
- Las pacientes que se seleccionaron para el estudio se identificaron a partir de los casos atendidos en la consulta externa del servicio de Hematología.
- De acuerdo con lo descrito en el expedientes clínico, se determinó si cumplían con los criterios de selección. A quienes los cumplían, se invitó a los padres y a cada paciente a participar en el estudio. A los padres se le solicitó su consentimiento informado y, a las pacientes, su asentimiento para realizar el estudio. (Anexo 2 y 3)
- Una vez que aceptaron participar, a las pacientes se le realizó un examen físico para obtener el peso, la talla, así la identificación de los caracteres sexuales para determinar el estado de desarrollo puberal de acuerdo con la escala de Tanner (Anexo 4). También se buscarón datos de hiperandrogenismo (como acné, hirsutismo y virilización) de acuerdo con la escala de Ferriman y Gallwey (Anexo 5).
- En aquellas pacientes que se detectó Tanner mamario III, se les interrogó para conocer el momento del inicio de la aparición de la telarca, pubarca o menarca. En estas últimas se preguntó sobre la frecuencia, cantidad y periodicidad de sus periodos menstruales.
- A las pacientes que con esta primera evaluación se identificó amenorrea primaria, amenorrea secundaria o con trastornos menstruales evidentes (oligomenorrea, proiomenorrea, etc.), se les inició el estudio para determinar la causa.
- En el caso de las pacientes que después del interrogatorio no pareciera que existían alteraciones importantes de sus periodos menstruales, a fin de documentar con precisión si hay trastornos menstruales, se les dió un calendario (Anexo 6) para que se registrarán durante los siguientes 6 meses las características de sus periodos menstruales (de acuerdo al ritmo, frecuencia y duración del ciclo menstrual). Estas pacientes se citaron mensualmente para analizar el calendario menstrual y definir si existían trastornos menstruales. En caso de encontrarse con alteraciones, se inició el estudio de la causa.

- En todas las pacientes se tomó una muestra sanguínea de 5 mL para medir los niveles séricos de LH, FSH, estrógenos, progesterona, TSH, T3 y T4. Asimismo, se enviaron para la realización de USG pélvico para descartar la presencia de un problema anatómico.
- De acuerdo con los resultados de los estudios de laboratorio y USG la Dra. Juana Serret Montoya determinó la posible causa del trastorno menstrual y, en su caso, dar seguimiento a cada una de las pacientes.
- De los expedientes clínicos se recabó la información correspondiente a las variables relacionadas con la enfermedad y su tratamiento. Se identificó la edad al diagnóstico, tipo de tratamiento recibido (dosis y tipo de quimioterapia, o en su caso, de radioterapia), tiempo de tratamiento y tiempo de vigilancia, etc. Esta información se registró en una hoja de recolección de datos. (Anexo 7).
- Al completar la evaluación integral de todas las pacientes, se procedió a realizar el análisis estadístico y la escritura del documento para la presentación de la tesis.

Análisis estadístico

Fue de tipo descriptivo para cada una de las variables se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables cuantitativas se presentan como mediana y valores mínimos y máximos, de acuerdo con el tipo de distribución. Mientras que las variables cualitativas, con frecuencias simples, proporciones y porcentajes.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a lo establecido al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de salud, Título Segundo, de los aspectos éticos de la investigación en Seres Humanos. Capítulo I. Artículo 17, este estudio se consideró de riesgo mínimo ya que se emplearán procedimientos comunes de la práctica clínica habitual. Las pacientes que se identificaron con trastornos menstruales, se les realizó los procedimientos normales para identificar sus posibles causas, como la determinación de niveles séricos de hormonas y la realización de USG pélvico. Por lo anterior, a los padres se solicitó consentimiento informado para su realización y a las pacientes carta de asentimiento, también de manera verbal. En los Anexos 2 y 3 se presenta las cartas que se presentará a familiares y pacientes. La información se manejó de forma confidencial.

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

RESULTADOS

En el servicio de Hematología, para el mes de octubre del 2012 existían 33 pacientes del sexo femenino mayores de 9 años de edad con leucemia en vigilancia. Catorce fueron excluidas; 12 porque presentaban Tanner mamario ≤ 2 , una paciente se dio de alta a su HGZ, y otra más con Tanner mamario III pero que en el momento de la evaluación tenía 10 años y aún no había presentado menarca. Por lo anterior, el grupo de estudio lo conforman 19 pacientes; sin embargo, actualmente existe una paciente que no ha completado la evaluación. En este reporte se incluyen 18 pacientes.

En la Tabla 1 se muestran las características generales de las 18 pacientes. La mediana de edad a la evaluación fue de 13 años y 11 meses (mín. 10 años 4 meses, máximo 18 años de edad). El 83% (n = 15) tenía diagnóstico de LLA; doce con LLA L1, y tres pacientes con LLA L2. El 17% (n = 3) tenía diagnóstico de LMA; dos tipo M2, y una M4. La mediana de edad al diagnóstico fue de 5 años 7 meses (variación de 5 meses hasta 15 años 5 meses). Es de comentar que el 89% se encontraba en edad preescolar-escolar, y solo dos pacientes eran adolescentes (10 años 9 meses y 15 años 4 meses, respectivamente).

De las 15 pacientes con LLA, doce de riesgo habitual (RH) y tres de alto riesgo (AR), quienes recibieron tratamiento de acuerdo con el Protocolo 94 del servicio de Hematología (Anexos 8, 9 y 10). Las pacientes con AR recibieron agentes alquilantes (ciclofosfamida) y radioterapia (RT) a cráneo como profilaxis (12-18 Gy); las pacientes que presentaron recaída al sistema nervioso central (SNC) siendo de RH (3) recibieron radioterapia a neuroeje y raquis (24 Gy). La paciente que presentó recaída hematológica, recibió tratamiento de acuerdo al protocolo 93. (Anexo 11). El tiempo de tratamiento varió desde 2 años 3 meses hasta 5 años 7 meses con una mediana de 3 años. Esta diferencia se debió a la presencia de complicaciones; tres pacientes tuvieron recaída al SNC, dos pancreatitis, y una paciente tuvo recaída hematológica.

De las 3 pacientes con LMA, la M4 fue de AR, también recibió RT a neuroeje y raquis por infiltración a nervios ópticos (Anexo 12). El tiempo de tratamiento en estas pacientes fue de 2 años 3 meses, 2 años 6 meses y de 3 años.

El periodo libre de enfermedad fue entre 5 meses y 11 años, con una mediana de 4 a 10 meses.

TABLA 1. Características generales de 18 adolescentes con antecedente de leucemia en periodo de vigilancia en quienes se estudiaron las alteraciones menstruales.

No. Caso	Año diagnóstico	Edad diagnóstico	Tipo de leucemia	Edad actual	Tiempo tratamiento	Tipo tratamiento	Periodo libre de enfermedad
1	1999	3 a	LLA L2 RH	16 a 10 m	2 a 5m	QT	11 a
2	2001	4 a 7m	LLA L1 RH	16 a 3 m	5 a	QT/RT	6 a
3	2001	2 a 3m	LLA L1 RH	13 a 3m	5 a 5m	QT/RT	6 a 7 m
4	2001	2 a	LLA L1 RH	13 a 8 m	2 a 7 m	QT	8 a 11 m
5	2002	6 a 1m	LLA L1 RH	16 a 3m	2 a 10m	QT	7 a 4 m
6	2002	5 a 3m	LLA L1 AR	15 a 7m	3 a	QT/RT	7 a 2 m
7	2002	4 a 2m	LMA M2	14 a 10m	2 a 6m	QT	8 a
8	2004	6 a	LMA M2	14 a 1m	2 a 7m	QT	5 a 11 m
9	2005	8 a 6m	LLA L1 AR	15 a 5m	3 a 1m	QT/RT	3 a 10 m
10	2005	4 a	LLA L1 RH	11 a 6m	3 a	QT	4 a 10 m
11	2005	8 a	LLA L2 RH	16 a 3m	3 a 6m	QT	4 a 9 m
12	2006	6 a	LLA L1 RH	13 a 9m	2 a 11m	QT	3 a 10 m
13	2006	4 a 1m	LLA L2 RH	10 a 4m	4 a 5 m	QT/RT	1 a 10 m
14	2006	5 a 11m	LLA L1 RH	13 a 6m	3 a 1m	QT	3 a 8 m
15	2006	4 a 11m	LLA L1 RH	11 a 1 m	2 a 8 m	QT	3 a 8 m
16	2007	15 a 5m	LLA L1 AR	18 a	3 a	QT/RT	2 a 4 m
17	2009	7 a 2 m	LLA L2 RH	10 a 10 m	2 a 4 m	QT/RT	1 a 5 m
18	2010	10 a 11m	LMA M4	13 a 6m	2 a 3m	QT/RT	5 m

QT: quimioterapia. RT: radioterapia: Casos 2, 3,13, 17, RT a neuroeje y raquis; Casos 6, 9,16: RT a cráneo

De acuerdo con la exploración física en el momento de la evaluación, el estado de nutrición se evaluó en 17 de las pacientes; el 50% (n = 9) se encontraba con adecuado estado nutricional, 33% (n = 6) con obesidad y dos pacientes (11%) con peso bajo. En una paciente (Caso número 1) no se evaluó el estado nutricional por embarazo. De las seis pacientes con obesidad, cuatro presentaban acantosis nigricans, dos acné y una hirsurtismo (8 puntos según Ferriman- Gallwey).

En la Tabla 2 se describen las características del desarrollo puberal. La mediana de la telarca fue a la edad de 10 años, con variación desde los 8 y hasta 12 años, tres pacientes no recordaban la edad en que ocurrió. En cuanto a la menarca, la mediana de presentación fue a los 11 años (min. 9 años, max. 13 años). En la evaluación clínica del desarrollo puberal, la mayoría de las pacientes (n = 11, 61%) estaba en estadio IV de Tanner mamario, y en cuanto

al Tanner púbico el 39% (n = 7) se encontraba con estadio III y 45% (n = 8) en estadio IV. La edad ginecológica se encontró con una variación de 3 meses a 8 años, con una mediana de 2 años 10 meses.

TABLA 2. Desarrollo puberal en 18 adolescentes con antecedente de leucemia en vigilancia.

No. caso	Telarca	Menarca	Tanner mamario	Tanner púbico	Edad Ginecológica
1	10 a	12 a	V	IV	4 a 10 m
2	NR	9 a 6 m	IV	IV	5 a 3 m
3	8 a	9 a	IV	III	4 a 3 m
4	11 a	13 a	III	III	10 m
5	NR	11 a	IV	IV	5 a 3 m
6	10 a	11 a	IV	IV	4 a 7 m
7	10 a	11 a	IV	IV	4 a 10 m
8	NR	12 a 9 m	IV	III	2 a 8 m
9	11 a 3 m	11 a 10 m	IV	III	4 a 5 m
10	8 a	9 a	V	III	2 a 6 m
11	12 a	13 a	IV	IV	3 a
12	12 a	12 a	IV	IV	1 a
13	9 a 6 m	10 a 1m	III	III	3 m
14	10 a	12 a 9 m	IV	II	1 a 3 m
15	10 a 5 m	10 a 10 m	III	II	3 m
16	9 a	10 a	V	IV	8 a
17	9 a	10 a 5 m	III	II	5 m
18	11 a	12 a 5 m	IV	III	1 a 1m

NR = no recuerda. a = años, m = meses

Alteraciones menstruales

Con respecto a la evaluación de los ciclos menstruales en los seis meses de observación, (Tabla 3) se estableció que las pacientes incluidas que los intervalos entre sus ciclos menstruales tuvieron una mediana de 30 días (mín.11 días, max. 145 días); mientras que la mediana de duración fue de 5 días (min. 3, max. 7 días); y que la cantidad, medida por el número de toallas, tuvo una variación de 1 a 5 por día (mediana 3-4 toallas por día).

Al integrar la información, se determinó que 11 pacientes (61%) tenían ciclos menstruales regulares; cabe aclarar que en estas 11 se incluyó la paciente que estaba embarazada ya que se refirió que sus ciclos menstruales eran regulares antes del embarazo. De las siete (39%) pacientes con alteraciones menstruales, cinco (28%) tuvieron oligomenorrea y dos (11%) proiomenorrea.

TABLA 3. Características del patrón menstrual en 18 adolescentes con antecedente de leucemia en vigilancia, en los últimos 6 meses.

No. Caso	Intervalo (días)	Duración (días)	Cantidad (num. toallas)	Patrón menstrual
1	--	---	---	Amenorrea secundaria
2	26-28	4-6	3-4	Eumenorrea
3	30- 145	3-7	3	Eumenorrea
4	45-129	3-6	3-4	Oligomenorrea
5	24-28	3-5	3-4	Eumenorrea
6	24-52	5	3	Oligomenorrea
7	28-30	5	3	Eumenorrea
8	11-120	4-6	3	Oligomenorrea
9	26-30	5-6	4-5	Eumenorrea
10	40-72	5-6	2-3	Oligomenorrea
11	23-40	5-8	3-4	Eumenorrea
12	27-34	5	2	Eumenorrea
13	17-26	3-5	3-4	Proiomenorrea
14	27-30	3-4	3	Eumenorrea
15	27	3	3-4	Eumenorrea
16	60-120	4-5	1-3	Oligomenorrea
17	17-67	3-5	1-3	Proiomenorrea
18	25-30	4	3-4	Eumenorrea

Caso 1: La amenorrea secundaria se debió a embarazo de 6 meses.

Hallazgos de laboratorio y ultrasonido pélvico

Como se muestra en la Tabla 4, para la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario se tomó en cuenta la fase del ciclo menstrual se encontraban las pacientes al momento de la toma de la muestra de sangre. El 50% (n = 9) se encontró dentro de valores normales; cuatro con

hipotiroidismo subclínico, tres con disfunción ovárica (Casos 2, 4 y 15), una paciente con hiperprolactinemia y una más hipotiroidismo secundario.

TABLA 4. Comportamiento hormonal en adolescentes con antecedente de leucemia en vigilancia

Caso	Fase	TSH mU/L	T3T ng/mL	T3L pg/mL	T4T µg/dL	T4L ng/dL	LH mUI/L	FSH mUI/L	Estradiol pg/mL	Prolactina ng/mL	Diagnostico Bioquímico
1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-----
2*	L	1.36	1.28	---	7.98	---	10.08	3.71	154.10	21.2	Anovulación
3	F	0.12	0.79	2.86	5.12	1.19	7.31	12.89	106.60	21.4	Hipotiroidismo secundario
4	ND	6.58	1.8	4.11	8.66	1.15	10.34	5.09	26.48	9.0	Disfuncion ovárica e hipotiroidismo subclínico
5	F	1.55	1.32	---	7.66	---	4.19	6.18	38.58	59.4	Hiperprolactinemia
6*	L	2.49	1.24	---	9.08	---	4.01	2.25	140.60	---	Normal
7	F	3.97	1.35	3.15	8.79	1.23	4	2.87	28.36	---	Normal
8	F	2.9	1.15	---	7.54	---	4.59	4.6	64.91	14.5	Normal
9*	L	1.8	1.37	3.47	6.64	1.22	2.88	1.23	222.60	---	Normal
10	F	4.45	1.62	4.16	8.11	1.16	6.33	5.01	37.08	16.6	Normal
11	L	1.98	1.33	4.05	8.07	1.27	2.01	1.48	134.2	-----	Normal
12	F	1.4	1.13	2.85	6.02	0.85	4.27	6.51	56.72	---	Normal
13*	L	5.9	1.18	---	6.01	---	6.33	10.56	49.36	---	Hipotiroidismo subclínico
14	F	6.72	1.53	4.44	9.44	1.34	3.67	7.41	9.64	11.6	Hipotiroidismo subclínico
15	L	6.19	2.54	6.76	10.12	1.33	11.78	5.47	55.14	---	Inmadurez del eje hipotiroidismo subclínico
16	F	1.96	1.4	2.79	8.27	0.9	7	4.84	70.49	---	Normal
17	L	4.71	1.6	4.12	6.91	1.03	14.81	8.61	258	14.4	Normal
18*	L	3.21	1.28	3.95	8.82	1.46	1.32	1.82	66.44	---	Normal

*Caso 2: Progesterona 11.81 ng/ml . Caso 6: Progesterona 17.65 ng/ml. Caso 9: Progesterona 11.74 ng/ml. Caso 10: Progesterona 0.75 ng/ml, Testosterona 0.41 ng/dl. Androstenediona 1.9ng/ml Caso 11: Testosterona 0.21 ng/dL Caso 13:Progesterona 0.15 ng/ml
F= folicular L= Lutea ND= no determinada

De las 18 pacientes, se realizaron 12 ultrasonidos pélvicos. En ocho fueron normales. De las cuatro anormales, en una paciente (Caso 2) se reportó que presentaba un quiste para-ovárico izquierdo; en dos pacientes el reporte fue de ovario poliquístico, en una del lado izquierdo (Caso 4), y en otra del lado derecho (Caso 10), finalmente hubo una paciente poliquistosis ovárica (Caso 11).

Causas de alteraciones menstruales

De acuerdo con los datos clínicos, de laboratorio y ultrasonido se pudo establecer que de las siete pacientes con alteraciones menstruales, dos cursaban con síndrome de ovarios poliquísticos (Casos 4 y 10) y una paciente (Caso 13) tenía peso bajo (24.7 kg, con IMC p <10) e hipotiroidismo subclínico, además consideramos que se trate de una disfunción ovárica, ya que cuenta con edad ginecológica mayor de 2 años y recibió tratamiento con

alquilantes y radioterapia. En las cuatro pacientes restantes, (Caso 6, 8,16,17) no presentaron alteraciones ni bioquímicas ni por ultrasonido sin embargo el caso 16 y 17 tenían edad ginecológica menor de 2 años por lo tanto probablemente la alteración menstrual se deba a inmadurez del eje hipotálamo-hipofisis-ovario, además que la paciente del caso 17 presentaba obesidad, las otras dos pacientes con edad ginecológica mayor de 2 años, una recibió tratamiento con agentes alquilantes y la otra con alquilantes y radioterapia, aunque en esta medición no se documentó alteración hormonal, lo mas probable es que se trate de una disfunción ovárica. Tabla no. 5.

Por otro lado, es necesario comentar que una paciente (Caso 2) se documentó anovulación de acuerdo con los resultados de las hormonas, a pesar que no tenía alteración en los ciclos menstruales. Asimismo, se detectó otra paciente (Caso 15) sin trastornos menstruales pero con disfunción ovárica, probablemente secundaria a inmadurez de eje hipotálamo-hipofisis-ovario ya que su edad ginecológica era de tres meses. Finalmente la paciente identificada como el Caso 5, tenía hiperprolactinemia con ciclos menstruales normales.

Tabla No. 5. Características de las pacientes con alteraciones menstruales

Caso	Edad a la evaluación	Edad ginecológica	Tratamiento recibido	Tipo de alteración menstrual	Estado nutricional	USG pélvico	Diagnóstico
4	13 a 8 m	10 m	QT	Oligomenorrea	Obesidad	Ovario poliquístico izquierdo	Síndrome de ovarios Poliquísticos
6	15 a 7 m	4 a 7 m	QTa/RT	Oligomenorrea	Normal	Normal	Disfunción ovárica
8	14 a 1 m	2 a 8 m	QTa	Oligomenorrea	Normal	Normal	Disfunción ovárica
10	11 a 6 m	2 a 6 m	QTa	Oligomenorrea	Obesidad	Ovario poliquístico derecho	Síndrome de ovarios poliquísticos
13	10 a 4 m	3 m	QT/RT	Proiomenorrea	Peso Bajo	Normal	Inmadurez del eje hipotálamo-hipofisis-ovario
16	18 a	8 a	QTa/RT	Oligomenorrea	Normal	Normal	Disfunción ovárica
17	10 a 10 m	5 m	QTa/RT	Proiomenorrea	Obesidad	Normal	Inmadurez al eje hipotálamo-hipofisis-ovario

Al momento del diagnóstico de Leucemia solo el caso 16 se encontraba en etapa puberal, el resto de las pacientes en etapa prepuberal
 QT: Quimioterapia sin alquilantes
 QTa: Quimioterapia con alquilantes
 RT: Radioterapia

Factores asociados a alteraciones menstruales

A fin de explorar si podría haber alguna relación de los trastornos menstruales con algunas características de la enfermedad leucémica se compararon las pacientes identificadas con y sin alteraciones menstruales. Como se muestra en el Tabla 6, hubo una mayor proporción de pacientes que recibieron alquilantes y radioterapia en el grupo de pacientes con alteraciones, juntos o en combinación. La proporción de alteración del estado nutricional fue similar. En ambos grupos, existía una paciente en etapa puberal al momento del diagnóstico. Mientras que la mayoría de las pacientes con trastornos menstruales, tenían una edad ginecológica > 2 años en el momento de la evaluación.

TABLA 6. Comparación de factores relacionados con alteraciones del patrón menstrual en adolescentes con leucemia en vigilancia.

Factores	Pacientes con alteraciones menstruales N = 7	Pacientes sin alteraciones menstruales N = 11
Tratamiento		
QT sin radioterapia	3 (43%)	7 (64%)
QT con radioterapia	4 (57%)	4 (36%)
Quimioterapia		
Sin alquilantes	2 (29%)	8 (73%)
Con alquilantes	5 (71%)	3 (27%)
Radioterapia		
Con alquilantes	3 (43%)	2 (18%)
Sin alquilantes	1 (14%)	2 (18%)
Estado nutricional		
Normal	3 (43%)	6 (55%) *
Obesidad	3 (43%)	3 (27%)
Peso bajo	1 (14%)	1 (1%)
Edad al tratamiento		
Prepuberal	6 (86%)	10 (91%)
Puberal	1 (14%)	1 (10%)
Edad ginecológica		
≤ 2 años	3 (43%)	4 (36%)
> 2 años	4 (57%)	7 (64%)

* no se incluyó a la paciente embarazada

DISCUSIÓN

En este estudio hemos descrito las características y frecuencia de las alteraciones menstruales que presentan las adolescentes con antecedente de leucemia y que actualmente se encuentran en periodo de vigilancia, así como los factores asociados.

Del total de pacientes estudiadas el 39% presentó alteraciones menstruales predominando la oligomenorrea 71% y en segundo lugar la proiomenorrea 29%. De estas el 71% recibió tratamiento con alquilantes, y el 57% radioterapia a cráneo, neuroeje y raquis. El 61% de las pacientes tuvo menstruaciones regulares, a pesar de los medicamentos recibidos y dosis de radioterapia utilizados, ninguna de nuestras pacientes desarrolló falla ovárica aguda. De los estudios realizados sobre los efectos del tratamiento para cáncer a largo plazo, Chueca en España 2007, estudió a 20 mujeres sobrevivientes de cáncer de forma retrospectiva, el objetivo fue valorar los efectos secundarios del tratamiento del cáncer sobre la función ovárica, mayores de 18 años al momento del estudio, el 20% con leucemia (3 LLA y 1 LMA), el 59% presentaba trastornos menstruales (6 secundarias al tratamiento, uno por problemas en el peso, uno por problemas idiopáticos y desconocido en 2); sin embargo, no se mencionan que tipo de irregularidades menstruales.² Wallace en Inglaterra 1992, estudió la función ovárica en 40 sobrevivientes de LLA, entre 12 y 34.7 años de edad, fue un estudio ambispectivo encontrando irregularidades menstruales en el 7.5%, pero sin especificar el tipo de alteraciones).¹⁷

Como podemos observar en estos dos estudios, aunque el objetivo de cada uno no era estudiar la frecuencia de las alteraciones menstruales, lo que se describe está dentro de los límites del presente estudio (39%). Sin embargo, estos resultados deben contextualizarse debido al número de pacientes estudiadas, así como la edad al momento del estudio.

En cuanto al diagnóstico nosológico de las alteraciones menstruales en las pacientes con antecedentes de leucemia encontramos los siguientes estudios. Meirow, en 1999 realizó un estudio cohorte prospectivo, donde evaluó la frecuencia de falla ovárica aguda en 168 mujeres sobrevivientes de cáncer, entre 11 y 44 años de edad, 47 eran de LMA, encontrando falla ovárica aguda en éste grupo en el 15%.¹⁹ Chemantilly realizó un estudio cohorte prospectivo a 6079 mujeres sobrevivientes de cáncer, de las cuales el 33% (1,131) tenían diagnóstico de leucemia, 1031 LLA y 99 LMA, de centros médicos de EEUU y Canadá, la edad al

diagnóstico fue mayor de 18 años, encontrando una falla ovárica aguda en el 6.3%.²² En estos 2 estudios las pacientes cursaban con amenorrea secundaria. Zadavec realizó un estudio de una cohorte prospectiva entre 1973 y 1992, en 67 pacientes de los cuales 37 eran mujeres, entre 4 a 25 años en la primera evaluación con una mediana de 13 años y edad al final del tratamiento entre 13 y 31 años de edad, con una mediana de 19 años, el objetivo del estudio fue estudiar la función gonadal en pacientes con tratamiento para leucemia, encontrando en una paciente hipogonadismo primario, en otra paciente hipogonadismo secundario, 4 con alteraciones subclínicas (no especificadas), y 31 con función gonadal normal.¹⁷ Bath, 2001 realizó un estudio de casos y controles con 12 mujeres con antecedentes de LLA con un control de 16 mujeres con ciclos menstruales normales, evaluó al función del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, la edad al diagnóstico fue entre 4.7 a 20 años y se estudiaron con una edad \geq a 5 años después del tratamiento. Se tomaron muestras séricas y en orina. Se observó que la excreción urinaria de LH fue significativamente menor en las pacientes con LLA durante todo el ciclo menstrual, en particular durante el pico de LH. La duración de la fase lútea fue significativamente menor en los pacientes que en los controles. En la fase lútea la excreción de pregnandiol fue ligeramente baja pero no significativamente inferior. La excreción de estrona en la fase folicular y en la fase lútea fue menor en los pacientes que en los controles. El estradiol plasmático en la fase folicular también fue menor en el grupo de pacientes, aunque las concentraciones de LH, FSH, la inhibina A y B fueron similares. Estos datos indican que el tratamiento para niñas con leucemia puede provocar desórdenes ovulatorios, probablemente relacionado con la radiación craneal.²⁰ Green y Sklar estudiaron la presencia de menopausia prematura en 2,819 sobrevivientes de cáncer en la infancia con más de 18 años de edad, las cuales se compararon con un grupo control de 1,065 hermanas de las participantes. 1025 (36%) eran pacientes con antecedente de Leucemia, el resto tumores sólidos (43%) Linfoma No Hodgkin (5.4%) y Hodgkin (14%). 65 (2.3%) pacientes desarrollaron menopausia prematura, de las cuales 9(14%) tenían antecedente de Leucemia.²¹

Como se observa en los estudios mencionados, las pacientes incluidas son adolescentes y adultos, por lo que no podemos compararlo con nuestro estudio en el cual incluimos solo pacientes adolescentes, en ninguna de nuestras pacientes encontramos datos de falla ovárica ni menopausia prematura (pero no podemos descartarlo por la edad de nuestras pacientes. Nosotros encontramos en el perfil hormonal tres pacientes con alteración en el eje hipotálamo-

hipófisis-ovario. De éstas una paciente con síndrome de ovarios poliquísticos, otra probablemente secundaria a inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario además de hipotiroidismo subclínico aunque clínicamente con eumenorrea, otra con anovulación y eumenorrea. Una paciente con hiperprolactinemia sin traducción clínica. La paciente con proiomenorrea con bajo peso e hipotiroidismo subclínico. Y la otra paciente con hipotiroidismo subclínico sin afectación clínica. Por lo tanto solo una paciente de las 7 con alteraciones menstruales presentó alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En todos los estudios coinciden con los factores asociados al daño gonadal, se encuentran la quimioterapia con agentes alquilantes, mayor edad al momento de tratamiento, radioterapia craneoespinal ^{10,13,14,15,19,28} Nosotros encontramos en las pacientes que presentaron alteraciones menstruales que el 71% recibió agentes alquilantes, el 57% recibió tratamiento con radioterapia a cráneo y a neuroeje y raquis (12-24 Gy). Nuestros resultados no difieren de lo referido en la literatura. Todas las pacientes recibieron dosis de radioterapia < 30 Gy. Está documentado que el recibir radioterapia >30 Gy aumenta el riesgo de pubertad retrasada y por el contrario < 30 Gy aumenta el riesgo para pubertad precoz. ^{2,29,30}

De acuerdo a lo encontrado por ultrasonido y los datos clínicos presentados, tuvimos 2 pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (oligomenorrea, datos clínicos de hiperandrogenismo (acné (n=2) hirsutismo (n=1), ovarios poliquísticos), y hubo una paciente con poliquistosis ovárica sin datos clínicos ni bioquímicos para síndrome de ovario poliquístico, de todos los estudios mencionados no existe alguno en donde se comente sobre esta entidad. Las dos pacientes síndrome de ovarios poliquísticos cursaban con obesidad.

El 43% de las pacientes con alteraciones menstruales presentaban obesidad. Existen estudios han demostrado un riesgo aumentado a desarrollar sobrepeso u obesidad, en los sobrevivientes largo plazo de LLA. La mayor casuística es la del CCSG (Grupo Cancer Infantil, EEUU) que comparó 1765 sobrevivientes vs 2565 hermanos de un grupo control y en el cual se demostró un mayor riesgo a presentar sobrepeso en los sobrevivientes de LLA. El principal factor de riesgo fue la radiación craneal a dosis >20 Gy y la complicación se observó más frecuentemente en las mujeres. ^{29,30} Una evaluación practicada ocho años más tarde reveló que los sobrevivientes que habían recibido una dosis menor de radiación craneal también presentaron un incremento en el índice de masa corporal respecto a sus durante el

periodo de seguimiento. En total el 67% de los sobrevivientes varones y el 61% de las mujeres tenían sobrepeso o eran obesos. Los mecanismos propuestos para explicar la obesidad son una deficiencia de la hormona de crecimiento e insensibilidad a la leptina, una hormona que juega un papel crucial en la regulación en la ingesta de calorías por su acción sobre el hipotálamo. Se ha demostrado que un polimorfismo en el gen del receptor de la leptina (Gln223Arg) incrementa el riesgo de obesidad de manera significativa en mujeres sobrevivientes de LLA tratadas con radiación craneal 20 Gy.³⁰

Por otro lado hubo una paciente con hipotiroidismo secundario, diagnosticado hace un año bajo tratamiento con levotiroxina, y encontramos a 4 pacientes con hipotiroidismo subclínico, como hallazgos. De estas 5 pacientes con hipotiroidismo únicamente 2 presentaron alteraciones menstruales, y solo 2 recibieron radioterapia a neuroeje y raquis de 24Gy. Se ha reportado hipotiroidismo de origen central (secundario) pero se requieren dosis a 40 Gy que sólo se alcanzan durante el tratamiento de recaída recurrente al SNC. Sin embargo, también puede desarrollarse hipotiroidismo primario asociado a radiación craneal, craneoespinal o en el marco de irradiación corporal total, debido a la exposición directa de la glándula tiroidea a la radiación, aún a dosis tan bajas como 10 Gy.^{29,30} Rose y col. encontraron que con la administración de 15-29 Gy en radiación craneal o craneoespinal se observa una incidencia acumulativa de hipotiroidismo central del 8%, primario del 10% y mixto del 2%, diez años después del diagnóstico del tumor, de estos el 20% son hipotiroidismos leves. Con dosis de 30 Gy o más se encuentra una incidencia acumulativa de hipotiroidismo central del 39%, primario del 22% y mixto del 15%, el 76% son hipotiroidismos leves.³¹ Por su parte Darzy y Shalet refieren que con dosis bajas de radiación (18-24 Gy) no se observa hipotiroidismo, mientras que con una dosis de 30-50 Gy se halla hipotiroidismo central en un 3 a 6%, y con dosis mayores a 50 Gy la incidencia llega a 60% a largo plazo.³² Los efectos de la quimioterapia sobre la función tiroidea no están claramente establecidos. Algunos quimioterápicos, como la vincristina, las nitrosureas y el cisplatino, se han asociado con un efecto citotóxico sobre los tirocitos.³³

Por otro lado, es de destacar que durante el escrutinio de las pacientes estudiadas, se detectó una adolescente con embarazo de 6 semanas. Se han realizado varios estudios sobre los efectos adversos tardíos en hijos de mujeres con antecedentes de cáncer, los factores asociados a estos efectos adversos, principalmente ha sido radiación abdomino-pélvica (en

pacientes con tumores sólidos), que en el caso de las pacientes con leucemia no ocurre. Un informe del Estudio de Sobrevivientes de Cáncer Pediátrico que comparó 2,201 partos únicos de 1,264 sobrevivientes con 1,175 nacimientos de 601 hermanas observó una probabilidad más alta de nacimientos pretérmino entre hijos de sobrevivientes en comparación con los hijos de sus hermanas 21.1% comparados con 12.6%. Así mismo, las mujeres tratadas con radiación uterina de dosis alta (más de 500 Gy) se encontraron en mayores probabilidades de tener neonatos pretérmino (50.0% comparados con 19.6%), recién nacidos de bajo peso (36.2% comparados con 7.6%), y neonatos pequeños para la edad gestacional (18.2% comparados con 7.8%) en comparación con las mujeres que no recibieron radiación. Varios estudios extensos han determinado que los agentes quimioterapéuticos no afectan de manera adversa el crecimiento y desarrollo fetal ni la función uterina durante el embarazo. Las mujeres que reciben radiación corporal total antes del trasplante de células hematopoyéticas también tienen un mayor riesgo de pérdida temprana del embarazo, embarazo pretérmino, y parto de neonatos de bajo peso.^{35,36} A pesar de esto, no olvidemos que se trata de una adolescente en crecimiento aún y su estado actual comprometerá dicho proceso, además que de la inmadurez psicológica que una adolescente presenta para enfrentar un embarazo a pesar de tener la madurez biológica para reproducirse, y las repercusiones psicosociales a que se enfrenta. No olvidando los riesgos de adquirir enfermedades de transmisión-sexual al iniciar una vida sexual activa sin educación. Por lo tanto, este caso nos debe exhortar a tomar medidas preventivas educativas en los adolescentes, cada vez que estemos en contacto con uno de ellos.

Estos resultados deben ser analizados tomando en cuenta diversos aspectos; por ejemplo que se trata de una muestra pequeña, la edad de evaluación de las pacientes que fué entre 10 años 4 meses y 18 años, así como el periodo libre de enfermedad que fué entre 4 años 11 meses y 13 años 11 meses, y el tiempo de la evaluación de 6 meses, en comparación a los estudios ya comentados, donde han sido muestra de población mucho mayores, edad a la evaluación en la mayoría adultos, el tiempo de evaluación de las pacientes es mayor, así como la falta de medición de otras hormonas para evaluar la función gonadal. A pesar de esto, se llevó un adecuado seguimiento de las pacientes durante el tiempo mencionado, obteniendo información real y apegada a cada caso, hubo adecuada cooperación por parte de los padres y las pacientes para la recolección de los datos. Tomando en cuenta que es un estudio en

pacientes adolescentes, no se ha realizado antes un estudio a esta edad ni a corto plazo de haber terminado el tratamiento, además que en México no se ha realizado algún estudio de este tipo, a partir de aquí y de lo obtenido en nuestra investigación podemos proponer estrategias para mejorar la atención a estas pacientes a corto plazo, sobre todo en aquellas con alto riesgo de presentar disfunción ovárica secundaria al tratamiento, sugerimos dar seguimiento a éstas pacientes para detectar a aquellas que puedan presentar menopausia prematura, lo cual es difícil realizar en nuestro hospital ya que la edad es una determinante. A partir de esto, brindar un tratamiento preventivo antes o durante el tratamiento para leucemia como anticonceptivos orales o análogos de GnRH,³⁴ además de identificar otras enfermedades no contempladas ni descritas en los otros estudios, como las que se encontraron, a fin de dar tratamiento oportuno.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de alteraciones menstruales en pacientes con antecedente de leucemia en periodo de vigilancia es del 39%.
2. La oligomenorrea y la proiomenorrea son las alteraciones menstruales más frecuentes en las pacientes con antecedente de leucemia en vigilancia.
3. Las pacientes que presentaron alteraciones menstruales en comparación con las que no presentaron alteraciones menstruales recibieron en mayor proporción tratamiento con agentes alquilantes y la radioterapia a cráneo.
4. La mayoría de las pacientes del estudio recibieron tratamiento en etapa prepuberal, probablemente por esto, las pacientes tuvieron menos daño gonadal.
5. Se detectaron alteraciones en el perfil tiroideo en 4 pacientes, por lo que se sugiere dar seguimiento a las pacientes de acuerdo a la guía para niños sobrevivientes de cáncer.
6. La evaluación del patrón menstrual en las pacientes sobrevivientes de leucemia permite detectar oportunamente daño gonadal potencial.

Limitantes del estudio:

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

BIBLIOGRAFIA

1. Breech L., Diaz A., Hertwick S. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle a vital sign. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1323-8
2. Chueca M, Kelnar C, Oyarzabal M. Seguimiento de la función ovárica en mujeres supervivientes del cáncer en la edad pediátrica: auditoría de historias clínicas e implantación de las guías de seguimiento en estos pacientes. *Bol Vasco-Nav Pediatr* 2007; 39:38-47.
3. Escobar M, Pipman V, Arcari A. Menstrual cycle disorders in adolescence. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108: 363-369.
4. Scucces M. Insuficiencia ovárica prematura. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008;68: 263-276.
5. Paulino A, Wen B, Brown C. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1239-1246.
6. Mejía J, Ortega M, Fajardo A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños Parte 1. *Rev Med IMSS* 2005; 43: 323-333.
7. Fajardo S, Gonzalez M, Palma V. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45: 579-592.
8. Juárez S, Gonzalez G, Mejía J. Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). *BMC Cancer* 2004;4:50
9. Jones M. The late effects of cancer therapy in childhood. *Br J Cancer* 1991; 64: 1-2.
10. Michel G, Greenfield D. Follow-up care after childhood cancer: Survivors' expectations and preferences for care. *Eur J Cancer* 2009; 45:1616-1623.
11. Muram D. Delayed consequences of childhood malignancies. en: Lawrence S, Neinstein MN. *Gynecology Pediatric San Phillippo*. Editorial Saunders, Los Angeles. 1994. Capitulo 28; p. 481-89.
12. Armostrong G, Whitton J, Gajjar A. Abnormal Timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer* 2009; 115: 2562–2570
13. Stillman R, Schinfeld J, Schiff I. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obst Gynecol* 1981; 139-162.

14. Pérez M, Alonso M, Otheo de Tejada E. Evaluación de la función gonadal en pacientes pospuberales sometidos a trasplante de médula ósea durante la infancia. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 324-329.
15. Fármacos antineoplásicos principios; Departamento de Farmacología y terapéutica. Disponible en: http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/FG_T75.pdf
16. Zdravec L, Batranic N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for leukemia in childhood. *Leukemia & Lymphoma* 2004; 45:1797–1802.
17. Wallace H, Shalet S, Tetlow L. Ovarian function following the treatment of childhood acute lymphoblastic I. *Med Pediatr Oncol.* 1993; 21:333-339.
18. Chiarelli A, Marrett L, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988. *Am J Epidemiol* 1999;150:245-254.
19. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Human Reproduction* 2001; 6: 535-543.
20. Bath L, Anderson R, Critchley H. Hypothalamic pituitary ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Human Reproduction* 2001;9:1838-1844
21. Green M, Sklar C, Boice J. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009; 27:2374-2381.
22. Chemaitilly W, Mertens A, Mitby P. Acute Ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1723-1728.
23. Armstrong G, Whitton J, Gajjar A. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the childhood cancer survivor study. *Eur J Pediatr Neurol* 2010; 14: 298–303.
24. Serret-Montoya J, Hernández-Cabeza A, Mendoza O, y col. Alteraciones menstruales en adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69: 63-76. 23
25. Schiavon R. Jiménez C. Alteraciones menstruales en la adolescencia. *Rev Endocrinol Nutr* 2001; 9: 141-153.
26. Hidalgo M, Güemes V. Trastornos menstruales durante la adolescencia. *Pediatr Integral* 2009;13:193-208.

27. Schmidt K, Andersen C, Loft A. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Human Reproduction* 2005; 12:3539–3546.
28. Emans J. Laufer, M. Goldstein's. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. 6ª. Edición. Chapter 11 Androgen Abnormalities in the Adolescent Girl p 6824-774
29. Long term follow up of survivors of childhood cancer. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Enero 2004
30. Paredes. A. Efectos tardíos del tratamiento antileucémico. *Revista de Hematología* 2010; 11: 4-11
31. Rose S. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 12: 97-104, 2001.
32. Darzy K, Shalet S. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. *Endocr Der* 2009; 151-24
33. Sutcliffe S, Chapman R, Wrigley P. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 9: 439-448, 1981
34. Guía para la Preservación de Fertilidad en pacientes oncológicas. Sociedad Americana de Oncología Clínica. 2006
35. Signorello L, Cohen S, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1453–61.
36. Hudson M. Efectos Reproductivos en sobrevivientes de cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:1171–83

ANEXO 1. VALORES NORMALES DE HORMONAS:

LH:

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

FSH:

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

ESTRADIOL:

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

TESTOSTERONA:

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

PROLACTINA:

- premenopausia: 0-20 ng/ml

PROGESTERONA:

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

HORMONAS TIROIDEAS:

T4L: 0.89-1.76ng/dl

T4T:4.5-12.5 mcg/dl

T3L: 1.5-4.1 pg/ml

T3T: 42-202ng/dl

TSH: 0.4-5.0 mUI/ml

**ANEXO 2 HOSPITAL CENTRO MEDICO SIGLO XXI CARTA DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACION**

PATRON MENSTRUAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA EN PERIODO DE VIGILANCIA

Investigadores:

Dra. Juana Serret Montoya, Dr. Miguel Angel Villasís Keever, Dr. Roberto Bernáldez Rios, Dra. Nora Elena Quiroz Valencia

México, D.F a ____ de _____ del 2012.

Su hija _____ ha sido invitado a participar en un estudio de investigación, que tiene por objetivo conocer las alteraciones de la menstruación en pacientes con el antecedente de haber padecido cáncer y que se encuentran actualmente en periodo de vigilancia. Antes de que usted y su hijo decidan participar en el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse de que entiende los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios

El presente protocolo de investigación constara de las siguientes etapas:

- 1.- Se revisaran los expedientes correspondientes a cada paciente y se citará para una evaluación inicial que constara de toma de somatometria (peso, talla, índice de masa corporal). Se evaluarán en la primera entrevista los caracteres sexuales secundarios (crecimiento mamario, aparición de vello púbico). Así mismo, se realizará un interrogatorio acerca de las características del ciclo menstrual (cantidad de sangrado, días de sangrado, presentación del sangrado).
- 2.- En las pacientes en las cuales no se detecte alteración en sus ciclos menstruales, se les proporcionará un calendario, en el cual registrarán los días de sangrado y el número de toallas utilizadas por día, durante un periodo de tres meses a partir de la fecha de entrega del calendario.
- 3.- Aquellas pacientes en las cuales se detecten alteraciones en el ciclo de la menstruación se les realizará un perfil hormonal, el cual consistirá en la toma de una muestra de sangre de 10 ml, para determinar los niveles de las siguientes hormonas: hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante, estradiol, perfil tiroideo, prolactina, y ultrasonido pélvico para identificar las posibles causas de la alteración menstrual.
- 4.- Aquellas pacientes las cuales sean identificadas con alguna alteración menstrual, tendrán seguimiento en la clínica de ginecología pediátrica, para su seguimiento y tratamiento.

Riesgos: Solo se considera que serán mínimos. El único que podrá ser más importante es el dolor en el punto de la toma de la muestra de sangre, pudiendo causar algún moretón. Para evitarlo, quienes tomarán la muestra son personas que tienen experiencia en el manejo de pacientes en edad pediátrica.

Beneficios. Por la participación en este estudio, en el caso que se identifique la paciente tiene alguna alteración menstrual será canalizada para que se le del el tratamiento apropiado en el servicio de Ginecología Pediátrica.

Sabemos que si no deseamos que nuestra hija participe en el estudio, el servicio que se le está otorgando en este Hospital será de la misma manera cómo se ha venido realizando hasta ahora. Asimismo, se nos aseguró que toda la información será manejada de manera confidencial.

Finalmente se nos ha informado que podemos contactar para cualquier duda o aclaración en cualquier momento a la Dra. Juana Serret Montoya, Jefe del Servicio de Escolares y Adolescentes en el teléfono 56276900, extensión 22306, de lunes a viernes de 8 a las 16 horas.

DECLARACIÓN DEL CONSETIMIENTO INFORMADO

Nombre del padre: _____ Firma del padre: _____

Nombre de la madre: _____ Firma de la madre: _____

Testigos

Nombre: _____ Firma: _____

Nombre: _____ Firma: _____

Nombre y firma de quien solicita el consentimiento informado:

ANEXO 3 HOSPITAL CENTRO MEDICO SIGLO XXI CARTA DE ASENTIMIENTO
INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACION

PATRON MENSTRUAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA EN PERIODO DE VIGILANCIA

Investigadores: Dra. Juana Serret Montoya, Dr. Miguel Angel Villasís Keever, Dr. Roberto Bernáldez Rios, Dra. Nora Elena Quiroz Valencia

México, D.F a ____ de _____ del 2012.

Este documento de asentimiento informado es para niñas que asisten a consulta del servicio de Oncología y Hematología del hospital CMN SXXI y que se les invita a participar en un estudio de investigación, que tiene por objetivo conocer las alteraciones de la menstruación en pacientes con el antecedente de haber padecido cáncer y que se encuentran actualmente en periodo de vigilancia.

Nuestro trabajo consiste en investigar las alteraciones en la menstruación que se pueden llegar a presentar en niñas que han recibido tratamiento para algún tipo de cáncer.

El estudio de investigación consta de lo siguiente:

1.- Se te realizaran mediciones como peso, talla, Se te realizará una exploración para valorar tu crecimiento mamario, aparición de vello púbico y se te realizará un interrogatorio acerca de las características del ciclo menstrual (cantidad de sangrado, días de sangrado, presentación del sangrado).

2.- Si no se detecta alguna alteración en tus ciclos menstruales, se te dará un calendario, en el cual registraran los días de sangrado y el número de toallas utilizadas por día, durante un periodo de tres meses a partir de la fecha de entrega del calendario.

3.- Si se detecta que presentas alguna alteración en el ciclo de la menstruación se te realizará una toma de muestra sanguínea (10ml) para medición de hormonas, así como un ultrasonido pélvico para identificar las posibles causas de la alteración menstrual.

4.- Si se identifica alguna alteración menstrual, tendrás seguimiento en la clínica de ginecología pediátrica.

5.- Riegos: solo se considera durante la extracción de sangre venosa, pudiendo causar dolor, moretones, mareos, y en raras ocasiones infección.

6. La información obtenida sobre ti por la investigación solo los investigadores podrán verla.

Sé que puedo elegir participar en la investigación o no hacerlo. Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo.

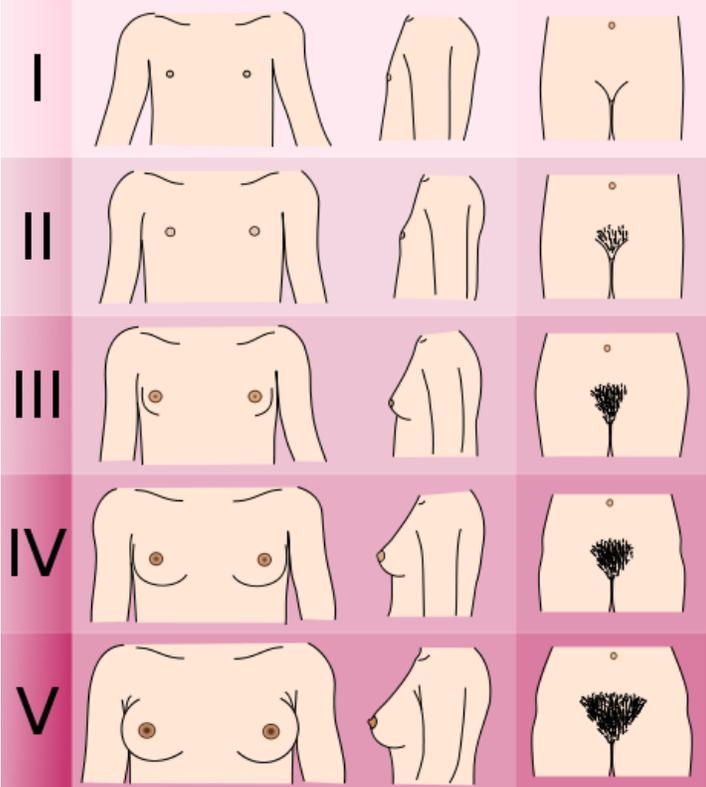
Acepto participar en la investigación.

Nombre de la paciente _____

Nombre del testigo (diferente de los padres) _____

Firma del testigo _____

ANEXO 4. CLASIFICACION DE TANNER MAMARIO Y PUBICO



ANEXO 5

GRADUACIÓN DEL HIRSUTISMO SEGÚN LA CLASIFICACION DE FERRIMAN Y GALLWEY

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

ANEXO 6 CALENDARIO MENSTRUAL



CLINICA GINECOLOGIA PEDIATRICA
 Calendario Menstrual

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

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

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

ANEXO 7. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

I. FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE DE LA PACIENTE:

NUMERO DE AFILIACION:

EDAD:

II. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

DIAGNOSTICO ONCOLOGICO:

EDAD AL DIAGNÓSTICO:

TERAPIA UTILIZADA:

QUIMIOTERAPIA

RADIOTERAPIA

QUIMIOTERAPIA:

a. Medicamentos y dosis administrados :

RADIOTERAPIA:

b. Numero de sesiones recibidas:

c. En que región corporal se dio la radiación:

d. Dosis recibida

TIEMPO DE DURACION DEL TRATAMIENTO:

B) FECHA DE REMISION COMPLETA

C) REQUIRIO MANEJO CON HORMONALES:

III. EVALUACION GINECOLOGICA

TANNER ANTES DEL TRATAMIENTO:

TANNER DESPUES DEL TRATAMIENTO:

TANNER ACTUAL:

1. EDAD DE LA TELARCA

2. EDAD DE LA MENARCA:

3. CICLOS MENTRUALES

Duración:

Frecuencia:

Intervalo:

ANEXO 8. CARACTERISTICAS DEL TIPO DE LEUCEMIA DE ACUERDO A LOS GRUPOS DE RIESGO

GRUPO DE RIESGO	LLA	LMA
RIESGO HABITUAL	Edad entre 1 y 10 años Leucocitos < 50,000	M1 M2 M4 con al menos 3% de eosinófilos en aspirado de médula ósea
ALTO RIESGO	Edad > 10 años Leucocitos > 100,000 Inmunofenotipo T	M4 con menos del 3% de eosinófilos M5

ANEXO 9. TRATAMIENTO PARA LLA RH PROTOCOLO 94

INDUCCION A LA REMISION (33 días)	CONSOLIDACION (30 días)	MANTENIMIENTO (30 meses)	REFUERZO * (a los 6 meses del mantenimiento)
Metrotexate Vincristina Daunorrubina L-Asparginasa QiT	VP-16 Ara-C L-Asparginasa Vincristina Prednisona	Vincristina Prednisona 6-Mercaptopurina Metrotexate L-Asparginasa	Mismo esquema de inducción a la remisión

ANEXO 10 TRATAMIENTO PARA LLA AR PROTOCOLO 94

INDUCCION A LA REMISION (36 días)	CONSOLIDACION (días 25 y 32 del ciclo)	MANTENIMIENTO (36 meses)	INTENSIFICACION (a los 6 meses del mantenimiento)*
Ciclofosfamida Vincristina Daunorrubina L-Asparginasa Prednisona QtiT	1era Fase Ciclofosfamida Metrotexate Ara-C Daunorrubicina 2da. Fase VP-16 L-Asparginasa Vincristina Prednisona	1era. Semana Ciclofosfamida Ara-C QtiT 2da. Semana Daunorrubicina Ara- C 3era. Semana Vincristina L- Asparginasa Prednisona 4a. Semana Ara- C VP-16	Mismo esquema de inducción a la remisión

*Radioterapia profiláctica a cráneo.

ANEXO 11. TRATAMIENTO PARA LLA RECAIDA PROTOCOLO 93

REINDUCCION A LA REMISION (4 semanas)	INTENSIFICACION (En la 4ª. Semana)	MANTENIMIENTO (8 meses)
QTiT Daunorrubina L-Asparginasa Vincristina Prednisona	VP-16 Ara-C	<p>Primera Fase</p> Bloque 1: VP-16 Ara-C Bloque 2: Vincristina Ciclofosfamida Refuerzo: Vincristina L-Asparginasa Prednisona Daunorrubicina <p>Segunda Fase:</p> Bloque1: Prednisona Vincristina Ara- C 6MP Bloque 2: VP-16 Ciclofosfamida Prednisona Metrotexate Bloque 3: Vincristina Prednisona Daunorrubicina L- asparginasa

ANEXO 12. TRATAMIENTO PARA LMA PROTOCOLO 01

INDUCCION A LA REMISION (1 semana)	CONSOLIDACION (41 días)	INTENSIFICACION (2da y 3era semana después de la consolidación)*	MANTENIMIENTO (duración 18 meses)
Ara- C Idarrubicina VP-16	1era Fase Vincristina Ara- C Prednisona 6-Mercaptopurina QtiT 2da. Fase Ciclofosfamida 6 MP Ara- C QtiT	2da. Semana Ara C Idarrubicina 3era. Semana Ara-C VP-16	6- Mercaptopurina Ara-C QtiT

*En RH se administra solo un ciclo y en AR se repite a los 28 días (2 ciclos)

SINODALES



DR. HECTOR JAIME GONZALEZ CABELLO
Presidente



DRA. ROCIO JULIA HERRERA MARQUEZ
Secretario



DRA. ALEIDA DE JESUS RIVERA HERNANDEZ
Vocal



DRA. MARIA GUADALUPE MIRANDA NODALES
Vocal



DRA. ABIGAIL HERNANDEZ CABEZZA
Vocal