

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"



TÍTULO

**"ESTADO HORMONAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO Y SU
ASOCIACIÓN CON DOSIS DE HEMODIALISIS ADECUADA"**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. GEORGINA DEL ROCIO GUERRERO OBREGÓN

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGÍA

ASESOR DE TESIS

DRA. MARIA ELSA PINEDA SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

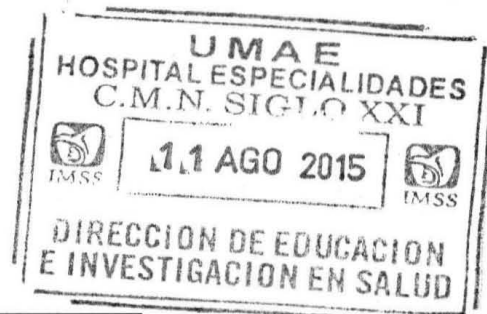


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

PEDRO TRINIDAD RAMOS

JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGÍA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

MA. ELSA PINEDA SÁNCHEZ

ASESOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Secretaría de Presidencia y Política de Salud
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 18/05/2015

DRA. MARÍA ELSA PINEDA SÁNCHEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**ESTADO HORMONAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO Y SU ASOCIACIÓN CON
DOSIS DE HEMODIALISIS ADECUADA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-71

ATENTAMENTE

DR.(A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

“Yo creo que Dios nos mandó a esta vida a ser felices.”

Héctor Guerrero Medel

El día de hoy al concluir este trabajo; quiero agradecer infinitamente primero a Dios por darme la vida y permitirme llegar hasta aquí. Después a mis padres, por ser el instrumento para que yo me encuentre realizando mis metas. A mi madre que siempre con su carácter me impulsó a lograr mis objetivos, a mi padre por creer en mí y recibir su apoyo incondicional; por demostrarme que todo lo que nos proponemos es posible trabajando por ello. A mis hermanos por siempre estar ahí. A mi tía Lucila por siempre ayudarme en todos los aspectos de mi vida. Sin duda sin ninguno de ellos, este sueño sería realidad.

A todos mis maestros durante la residencia porque no solo me han enseñado cosas de Medicina sino de la vida misma.

A mis compañeros durante la residencia tanto de Medicina Interna y Nefrología por esas charlas, risas, lágrimas, viajes, bodas, enojos entre tantas y tantas experiencias que hemos compartido durante este viaje. Sin su presencia mi residencia nunca hubiera sido tan divertida como lo ha sido hasta ahora.

En pocas palabras gracias a todos ustedes por hacer de mí no sólo un buen médico sino también una mejor persona.

INDICE

Resumen.....	1
Marco teórico.....	3
Justificación.....	9
Planteamiento del problema.....	10
Hipotesis.....	10
Objetivos.....	10
Material y Métodos.....	11
Aspectos éticos.....	12
Resultados	13
Discusión	17
Conclusiones	18
Bibliografía.....	19
Anexos.....	21

RESUMEN

TITULO: ESTADO HORMONAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO Y SU ASOCIACIÓN CON DOSIS DE HEMODIÁLISIS ADECUADA

Antecedentes: Las alteraciones en la menstruación y la fertilidad son comúnmente encontradas en mujeres con insuficiencia renal crónica (IRC), usualmente llevando a un estado de amenorrea. El Objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario en pacientes con amenorrea en hemodiálisis crónica y como secundarios: 1. Comparar el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario y los niveles de prolactina entre pacientes con una dosis adecuada de hemodiálisis contra pacientes con una dosis subóptima de hemodiálisis y con el tiempo de inicio de terapia sustitutiva renal

Materiales y métodos: Se trata de un estudio transversal, analítico que se realizó en las mujeres con IRC de la Unidad de Hemodiálisis del departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluyeron a las mujeres con amenorrea, dentro de los 18 a los 45 años de edad. Se determinaron valores de Prolactina, Hormona Luteinizante, Hormona Folículo Estimulante, Estradiol, Progesterona. Para la evaluación de la dosis de diálisis adecuada se utilizó el Kt/V a través de Daugirdas durante la hemodiálisis. Se evaluaron las prevalencias de las diferentes alteraciones y su asociación con el tiempo y la dosis de diálisis. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada para establecer asociación y se estableció un valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo.

Resultados: Se incluyeron un total de 21 mujeres con edad promedio de 28.5 ± 9.1 años con tiempo de diagnóstico de IRC de 7.9 ± 6.5 años y en diálisis crónica previo de 3.92 ± 5 años mientras que el tiempo promedio actual en Hemodiálisis es de 2.76 ± 3.95 años. La edad de menarca fue de 12.2 ± 1.2 años. El tiempo de amenorrea promedio de las mujeres estudiadas fue de 15 ± 19 meses. De las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisis-ovario, 14 pacientes (66.7%) corresponden a hipogonadismo hipogonadotrópico. La prevalencia de hiperprolactinemia en las pacientes en hemodiálisis fue de 81%. No se encontró asociación entre la dosis de diálisis, expresada en Kt/V de urea y el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis ovario ($p=0.354$). Tampoco se observó asociación entre la dosis de diálisis y los niveles de prolactina entre pacientes con una dosis adecuada contra pacientes con una dosis subóptima de hemodiálisis ($p=1$). No se observó relación entre el tiempo de terapia sustitutiva renal y las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisis ($p=0.168$).

Conclusiones: La alteración del eje hipotálamo-hipofisis-ovario en mujeres con amenorrea en edad reproductiva en hemodiálisis encontrada fue hipogonadismo hipogonadotrópico (66.7%) e hiperprolactinemia (89%) . Estos resultados son similares a los reportados en la literatura médica existente. No se encontraron asociaciones entre la dosis de diálisis ni el tiempo con respecto al estado hormonal de la población estudiada.

Palabras clave: Mujeres, hemodiálisis, eje hipotálamo-hipofisis-ovario, Kt/V

1.- Datos del alumno	1.- Datos del alumno
Apellido paterno:	Guerrero
Apellido materno:	Obregón
Nombre:	Georgina del Rocio
Teléfono:	56 27 69 00. Extensión 21755
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Medicina
Carrera:	Nefrología
No. De cuenta:	513221651
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido paterno:	Pineda
Apellido materno:	Sánchez
Nombre:	Maria Elsa
3.- Datos de la tesis	3.- Datos de la tesis
Título	Estado Hormonal del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario y su asociación con dosis de Hemodiálisis adecuada
Páginas	22
Año:	2016
Número de registro	R-2015-3601-71

MARCO TEÓRICO

Introducción

Antecedentes generales

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema creciente alrededor del mundo. Esta misma se define como un daño estructural en el riñón o como una tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m² persistiendo por más de 3 meses o más independientemente de la causa (1). La guías Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) han clasificado la ERC en 5 etapas (2). La clasificación del grupo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recomienda detallar la causa de la ERC y clasificarla en seis categorías relacionadas con la filtración Glomerular (G1 a G5, con subdivisión de G3 en 3a y 3b) y además se basa en tres niveles de albuminuria (A1, A2 y A3). (3)

Epidemiología

Las tasas de incidencia y prevalencia de la ERC han incrementado en las últimas 3 décadas además del creciente impacto económico que ha generado lo relacionado en el tratamiento y sus complicaciones. De acuerdo a registros nacionales de países como Estados Unidos de Norteamérica se observaron 114,813 nuevos casos de ERC reportados en 2012. Al final del año de 2012 había 636,905 pacientes en terapia sustitutiva para la ERC (4). En un estudio mexicano realizado en 2004 por Amato y colaboradores reportan una tasa de prevalencia de pacientes con estadio clínico 5 de acuerdo a las guías KDOQI de 1142 por millón de habitantes (5).

Las complicaciones en estadios avanzados de la ERC son muy diversas y son dadas principalmente por el acumulo de diversas sustancias tóxicas en nuestro organismo, entre ellas destacando la urea; un fenómeno que se ha denominado toxicidad urémica. Esta toxicidad y sus consecuencias se ven reflejadas en los diversos aparatos y sistemas que van desde alteraciones en el metabolismo óseo-mineral, alteraciones cardiovasculares, neurológicas y endocrinológicas.

Varias anormalidades endocrinológicas que se generan como una consecuencia de la enfermedad renal crónica han sido tradicionalmente consideradas como consecuencias "inocentes" y reciben atención escasa (6). En la siguiente tabla se resumen las principales alteraciones endocrinológicas que ocurren en la ERC. (Tabla 1)

Tabla 1: Principales alteraciones en el Sistema Endocrino en la Insuficiencia Renal Crónica

Sistema Endocrino	<ul style="list-style-type: none">- Resistencia a la insulina- Alteraciones en la función tiroidea- Resistencia a la Hormona de crecimiento- Disminución en la producción de la testosterona- Incremento en los niveles de LH- Incremento en los niveles de prolactina
-------------------	---

La insuficiencia ovárica en las mujeres con ERC puede ser asociada con anomalías en sitios severos del eje hipotálamo-hipofisis-ovárico. Las alteraciones en la menstruación y la fertilidad son comúnmente encontradas en mujeres con enfermedad renal crónica, usualmente llevando a un estado de amenorrea a la par que la mujer llega a la insuficiencia renal. El ciclo menstrual típicamente permanece irregular con flujo escaso posterior a la iniciación de la diálisis, aunque la menstruación normal se restaura en algunas mujeres (7). En otras, se desarrolla hipermenorragia, potencialmente llevando a pérdidas sanguíneas significativas y requerimientos de transfusión incrementados.

La alteración menstrual principal en las mujeres urémicas es la anovulación, siendo algunas pacientes infértiles (8). Las mujeres en diálisis crónica además manifiestan libido disminuida y habilidad reducida de alcanzar un orgasmo (9).

El embarazo puede raramente ocurrir en las mujeres con insuficiencia renal. Algunos estudios han estimado la incidencia de embarazo en las mujeres en edad reproductiva en diálisis de 0.75 - 7% (10).

Ciclo Menstrual Normal

El ciclo menstrual normal está dividido en una fase folicular o proliferativa y una fase secretora o lútea. La maduración folicular normal y la ovulación subsecuente requiere de secreción apropiada de las hormonas gonadotropas pituitarias. La secreción de hormona Folículo Estimulante (FSH) exhibe típicamente una retroalimentación negativa, con niveles de hormona que descienden a medida que la concentración de estrógeno en plasma aumenta. En contraste, la secreción de hormona luteinizante (LH) es suprimida por concentraciones bajas de estrógeno pero exhibe un control por retroalimentación positiva en respuesta a un aumento y elevación sostenida del estradiol. De esta forma, los altos niveles de estradiol en la fase folicular tardía disparan la elevación en la secreción de LH que es responsable de la ovulación. Siguiendo a la ovulación, los niveles de progesterona incrementan debido a la producción del cuerpo lúteo. La progesterona es responsable de la transformación del endometrio a la fase lútea (11).

Patrones de secreción hipofisiaria de prolactina

Los niveles de prolactina circulante varían a lo largo del ciclo vital. En la infancia son elevados, disminuyendo paulatinamente hasta que alcanzan los valores del individuo adulto. Durante la vejez, se produce un nuevo incremento, que está relacionado con un debilitamiento del control inhibitor hipotalámico, que se produce durante esta etapa de la vida. En la mujer varían entre 5 y 15 µg/L.

Ritmo circadiano de secreción de prolactina

Las concentraciones plasmáticas de prolactina varían a lo largo del día siendo mayores durante el periodo de sueño que durante el de vigilia, indicando que el ritmo de secreción de prolactina en humanos es circadiano. La alta tasa de secreción durante el sueño está asociada a los periodos de movimiento rápido de ojos (Rapid-Eye-Movement-Sleep, REMS). Estas variaciones están moduladas por la función hipotalámica y en este sentido existen evidencias de que el VIP puede estar implicado en su liberación durante los periodos REMS. La oxitocina hipotalámica, que también es un estimulador de la liberación hipofisaria de prolactina, juega un papel importante en la regulación de su ritmo de secreción. Por otra parte, el tono dopaminérgico del hipotálamo ejerce un efecto inhibitor sobre secreción de prolactina.

Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario en la Enfermedad Renal Crónica

En el curso de la insuficiencia renal crónica se han descrito alteraciones a los diferentes niveles del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario en donde intervienen diversos factores, desde ambientales, hormonales secundarios al estado proinflamatorio *per se* de la enfermedad. Aun no se conoce la alteración hormonal primaria para este fenómeno; lo que se ha reportado es la interrelación que existe entre todos estos factores que originan una disfunción ovárica en estas pacientes. En la siguiente figura se describe en general el estado del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario en la Enfermedad Renal Crónica.(12)

FIGURA 1: Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario en la Enfermedad Renal Crónica

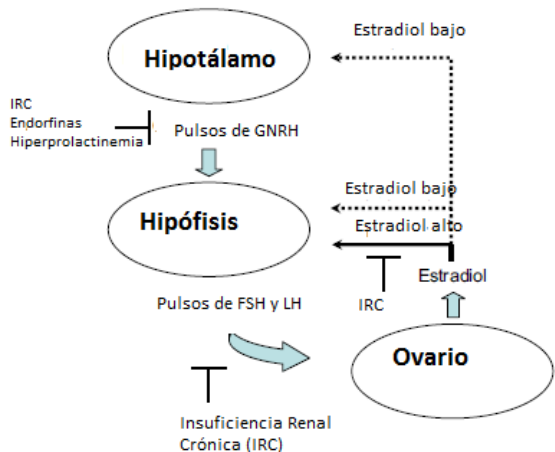


TABLA 2: Efectos de la Insuficiencia Renal Crónica en el Funcionamiento del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario

<p>Ovulación anormal en las mujeres premenopausicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciclos anovulatorios <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausencia de picos preovulatorios de estradiol y picos de LH (ausencia de ciclicidad) ○ Niveles altos o normales de FSH y LH durante la fase folicular pero pérdida de ciclicidad ○ Niveles bajos o normales de estrógenos durante la fase folicular ○ Niveles bajos de progesterona • Hemorragia uterina anormal • Hiperprolactinemia (Producción aumentada y depuración disminuida)
<p>Mujeres menopausicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación apropiada de FSH y LH • Niveles bajos de estradiol apropiados

Alteraciones hormonales en la Mujer Urémica Premenopausica

La determinación indirecta de la ovulación sugiere que los ciclos anovulatorios son la regla en las mujeres urémicas (13). Por ejemplo, las biopsias de endometrio muestran una ausencia de los efectos progestacionales y una falla para incrementar la temperatura basal del cuerpo al tiempo que la ovulación fuera esperada. En adición, el pico de concentración preovulatorio de LH y concentraciones de estradiol son frecuentemente ausentes. La falla de la LH para aumentar su concentración en parte refleja una perturbación en la vía de retroalimentación positiva del estradiol. En contraste, la inhibición de la liberación de gonadotropina por dosis bajas de estradiol permanece intacta.

Aun no queda claro si las alteraciones en la producción cíclica de gonadotropina se originan en el hipotálamo (por medio de la vía de producción impar de hormona liberadora de gonadotropina) o en la adenohipofisis (14).

Matuszkiewicz y colaboradores en 2004 encontraron cambios patológicos en la estructura endometrial de las mujeres urémicas en edad reproductiva que están en hemodiálisis, con cambios proliferativos en 30% y cambios atróficos en casi el 25% de la población estudiada (15).

Prolactina y Galactorrea

La función normal de la prolactina en las mujeres es promover la lactancia en conjunción con los estrógenos y progesterona. Las mujeres con enfermedad renal crónica comúnmente tienen niveles elevados de prolactina circulante de hasta seis veces su valor normal. La hiperprolactinemia en la Enfermedad Renal Crónica es una consecuencia de la depuración renal disminuida de la misma y la producción incrementada, que resulta de una actividad dopaminérgica disminuida en el sistema nervioso central.

De la misma forma que ocurre en los hombres, la hipersecreción de prolactina en este escenario parece ser autónoma, además que es resistente a las maniobras diseñadas para estimular o inhibir su liberación.

Los pacientes con hiperprolactinemia eventualmente experimentan galactorrea e infertilidad como un resultado de la inhibición de la secreción de gonadotropina; se ha sugerido que los niveles altos de prolactina pueden interferir en la función hipotálamo-pituitaria y contribuyen a la disfunción sexual en estos pacientes. (16)

Manifestaciones clínicas

Las mujeres jóvenes urémicas usualmente experimentan menopausia prematura, aproximadamente 4.5 años antes que el promedio, en contraste con las mujeres sanas. El hipogonadismo en mujeres ha sido vinculado con desórdenes de sueño, depresión, incontinencia urinaria, y a largo plazo, osteoporosis, función cognitiva impar y riesgo cardiovascular incrementado (17)

Anormalidades vaginales y menstruales

Las mujeres en diálisis como ya lo hemos mencionado tienen niveles plasmáticos de estrógenos bajos (secundario a la hiperprolactinemia) resultando en vaginitis atrófica, disminución de vello púbico, y prurito (18). Las irregularidades menstruales son muy comunes en la uremia. La amenorrea es vista en 50-100% de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Muchas pacientes tienen ciclos menstruales al inicio de la diálisis mientras otras permanecen amenorreicas. De las pacientes que menstrúan, 50-80% tienen polimenorrea, menorragia (probablemente debido a ciclos anovulatorios que son vistos en un 90%) u oligomenorrea (19). La coagulopatía por uremia y la heparinización durante la hemodiálisis intensifica el sangrado menstrual anormal.

El incremento en la formación de quistes puede ocurrir en los pacientes urémicos y necesita ser distinguido del síndrome de ovarios poliquísticos y otros tumores productores de andrógenos. (20)

JUSTIFICACIÓN

El avance en el conocimiento de la patofisiología de la uremia nos ha permitido conocer las distintas alteraciones que ocurren en la insuficiencia renal crónica. Los desórdenes en la función sexual son una característica común en esta enfermedad. A pesar del gran progreso en el conocimiento de estas complicaciones, los aspectos ginecológicos son pobremente entendidos.

Pocos estudios han examinado cuidadosamente la función ovárica en las mujeres con insuficiencia renal, a pesar de la alta prevalencia de la disfunción ovárica en este grupo de población. Esta escasez de datos probablemente refleja la complejidad del estudio del sistema reproductivo en las mujeres, y el hecho de que las mujeres generalmente no buscan atención médica para síntomas relacionados con la disfunción ovárica.

La insuficiencia renal crónica requiere de un manejo multidisciplinario, y el conocer el estado hormonal del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario nos permitirá dar un tratamiento integral a nuestros pacientes en nuestra unidad de Hemodiálisis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario en hemodiálisis crónica en mujeres con amenorrea en edad reproductiva?

¿Cuál es la asociación entre proveer una dosis de diálisis adecuada con el perfil hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario comparado con pacientes en hemodiálisis en dosis inadecuada?

¿Existe asociación entre los niveles de prolactina en pacientes con hemodiálisis adecuada comparada con pacientes con dosis inadecuada?

HIPÓTESIS

Las mujeres en edad reproductiva presentan disfunción ovárica secundaria a una pérdida en la ciclicidad de gonadotropinas que origina niveles bajos de hormonas esteroideas femeninas.

Las mujeres con una dosis adecuada de hemodiálisis presentan diferencias del estado hormonal del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario contra pacientes con una dosis sub-óptima.

Existe diferencia entre los niveles de prolactina en pacientes con hemodiálisis adecuada comparada con pacientes con dosis inadecuada.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario en mujeres con amenorrea en hemodiálisis crónica.

Objetivos secundarios

- Comparar el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario entre pacientes con una dosis adecuada de hemodiálisis contra pacientes con una dosis subóptima de hemodiálisis.
- Comparar el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario entre pacientes en relación con el tiempo en terapia sustitutiva renal.
- Comparar los niveles de prolactina en pacientes con hemodiálisis adecuada comparada con pacientes con dosis inadecuada.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Se realizó un estudio transversal, analítico en las pacientes con Insuficiencia Renal Crónica de la Unidad de Hemodiálisis del departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI durante los meses de mayo y junio de 2015. Los criterios de inclusión fueron: mujeres entre 18 y 45 años con amenorrea y que firmaron el consentimiento informado por escrito (**Anexo 1**). Los criterios de exclusión fueron pacientes con histerectomía, recibiendo terapia de reemplazo hormonal, que no hayan firmado el consentimiento informado y/o que no se encontraran datos completos en su expediente clínico.
- Se entrevistó a todas las pacientes seleccionadas (n=21) mediante la hoja de recolección de datos (**Anexo 2**) y posteriormente se tomó en ayuno una punción venosa en brazo derecho o izquierdo para obtener una muestra sanguínea de 10 mL aproximadamente y posteriormente se procesó en el laboratorio de nuestro hospital mediante técnica de inmunoensayo los siguientes parámetros: Prolactina, Hormona Luteinizante, Hormona Folículo Estimulante, Estradiol, Progesterona, Albúmina y Hemoglobina.
- Para la evaluación de la dosis de diálisis adecuada se utilizó el Kt/V con la fórmula de Daugirdas durante la hemodiálisis. Se obtuvieron muestras sanguíneas de 5mL aproximadamente de línea arterial de la máquina de hemodiálisis previo a la sesión para obtener urea pre-hemodiálisis y posterior a finalizar sesión, se obtuvo una muestra sanguínea de 5 mL aproximadamente de línea arterial de hemodiálisis para obtener urea post-hemodiálisis.
- Se evaluaron las siguientes variables:
 - Edad
 - Tiempo en terapia sustitutiva renal
 - Dosis adecuada de Hemodiálisis (Identificación mediante la toma de Kt/v con las muestras sanguíneas pre y post hemodiálisis, y con un valor óptimo mayor a 1.2)
 - Amenorrea (Ausencia de la menstruación por más de 90 días)
 - Hiperprolactinemia (Identificación de prolactina mediante toma de muestra venosa mayor a 25 ng/mL)
 - Hipogonadismo hipogonadotrópico.
 - **Hormona Luteinizante (LH)**. Rango normal: 5-20 mIU/mL. (Unidades miliointernacionales por mililitro).

- **Hormona Folículo Estimulante (FSH)** Rango normal: (18-153 mUI/mL)
 - **Estradiol (17β-estradiol)**. Rango normal: (0-54.7 pg/mL) (picogramos por mililitro)
 - **Progesterona**. Rango normal: (0.6-3 nmol/L) (nanomoles por litro)
- Se realizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central; se obtendrán medias y desviación estándar. Se empleó χ^2 o Fisher para variables cualitativas. Se consideró un valor de p menor a 0.05 significativo. Se analizó los datos en el paquete estadístico SPSS.

ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación está apegada a preceptos expresados en el artículo 14 del Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. El estudio corresponde a una categoría de riesgo II acorde a lo expresado en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación. Las maniobras de riesgo que se realizaron en los pacientes consisten en venopunción en brazo derecho o izquierdo con el fin de obtener muestra de sangre (alrededor de 10 mililitros) para su análisis en laboratorio. Los riesgos del procedimiento fueron dolor, hematoma local, punción arterial, infección de tejidos blandos o flebitis. Los beneficios del estudio consistieron en la detección de niveles de hormonas que conforman el eje hipotálamo-hipófisis que nos ayudará en un tratamiento oportuno de las alteraciones que podamos observar. El estudio contó con carta de consentimiento informado por escrito (**Anexo 1**) la cual fue entregada a cada uno de los participantes previo a la realización de la punción venosa.

RESULTADOS

1. Características de la población en estudio.

Se incluyeron un total de 21 mujeres con edad promedio de 28.5 ± 9.1 años con tiempo de diagnóstico de IRC de 7.9 ± 6.5 años y en diálisis crónica previo de 3.92 ± 5 años mientras que el tiempo promedio actual en Hemodiálisis es de 2.76 ± 3.95 años. De los 21 casos estudiados 7 pacientes (33.3%) no habían recibido tratamiento sustitutivo previo a la Hemodiálisis (HD), 42.9% recibieron Diálisis Peritoneal, 19% recibieron Trasplante Renal y solo 1 paciente (4.9%) recibió Diálisis Peritoneal y Trasplante Renal. El tiempo promedio de uso de otra terapia sustitutiva previa a la Hemodiálisis fue de 3.92 ± 5 años. El tiempo promedio de uso de Hemodiálisis fue de 2.76 ± 3.95 años. El número de sesiones de Hemodiálisis recibidas por semana fue para 2 sesiones (57.1%) y para 3 sesiones (42.9%). Las causas de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) fueron, en orden de frecuencia: Glomerulonefritis Crónica (71.4%), seguido de Nefropatía Diabética, Nefropatía Lupica y Vasculitis con 2 casos cada uno, representando el 9.5% respectivamente. Las comorbilidades asociadas fueron: Hipertensión Arterial en 16 pacientes (76.2%) y Diabetes Mellitus 2 en 2 pacientes (9.5%).

Tabla 1. Características de la población en estudio

Característica	n=21
Edad (años)	28.5 ± 9.1
Tiempo de diagnóstico de IRC (años)	7.9 ± 6.5
Tratamiento Sustitutivo Previo	
- Ninguno	7 (33.3%)
- Diálisis Peritoneal	9 (42.9%)
- Trasplante Renal	4 (19%)
- Ambos	1 (4.9%)
Tiempo de Evolución de Otra Terapia Sustitutiva Previa (años)	3.92 ± 5
Tiempo de Evolución de HD (años)	2.76 ± 3.95
Número de Sesiones de HD por semana	
- 2 sesiones	12 (57.1%)
- 3 sesiones	9 (42.9%)
Causas de IRC	
- Glomerulonefritis Crónica	15 (71.4%)
- Nefropatía Diabética	2 (9.5%)
- Nefropatía Lúpica	2 (9.5%)
- Vasculitis	2 (9.5%)

Los datos se presentan en % o en promedio \pm error estándar.

2. Estado bioquímico de la población estudiada y dosis de diálisis

Los niveles de albúmina reportados en la población de estudio fueron en promedio de 3.86 ± 0.69 g/dL, que se encuentran dentro de rangos aceptables para la enfermedad. Los niveles de Urea y Creatinina fueron en

promedio de 126 ± 49.18 y de 9.91 ± 3.21 mg/dL respectivamente. Los niveles de Hemoglobina promedio fueron de 9.6 ± 1.87 mg/dL; por debajo de las metas internacionales. El valor de Kt/v obtenido promedio para nuestra población fue de 1.36 ± 0.27 .

Tabla 2. Características bioquímicas de la población estudiada y dosis de diálisis

Parámetro	n=21
Albúmina (g/dL)	3.86 ± 0.69
Urea (mg/dL)	126 ± 49.18
Creatinina (mg/dL)	9.91 ± 3.21
Hemoglobina (mg/dL)	9.6 ± 1.87
Kt/V	1.36 ± 0.27

Los datos se presentan en promedio \pm error estándar.

3. Estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario de la población estudiada

La edad de menarca fue de 12.2 ± 1.2 años. El tiempo de amenorrea promedio de las mujeres estudiadas fue de 15 ± 19 meses. Hablando del estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario se encontró lo siguiente: los niveles de FSH se encontraron en un valor promedio de 22.2 ± 51.2 mUI/mL, los niveles de LH se encontraron en un valor promedio de 29.75 ± 51.6 mUI/mL. En cuanto a los niveles de estradiol; éstos se encontraron en un promedio de 68.4 ± 79.4 pg/mL, los niveles promedio de progesterona se reportaron en 2.56 ± 2.86 ng/dL. Finalmente, los niveles de prolactina se encontraron en un promedio de 84.39 ± 103.5 ng/mL.

Tabla 3. Estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario

Parámetro	n=21
Menarca (años)	12.2 ± 1.2
Amenorrea (meses)	15 ± 19
FSH (mUI/mL)	22.2 ± 51.2
LH (mUI/mL)	29.75 ± 51.6
Estradiol (pg/mL)	68.4 ± 79.4
Progesterona (ng/dL)	2.56 ± 2.86
Prolactina (ng/mL)	84.39 ± 103.5

Los datos se presentan en promedio \pm error estándar.

4. Prevalencia de alteraciones del eje hipotálamo-hipofisis-ovario de la población estudiada

De las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisis-ovario, 14 pacientes (66.7%) corresponden a hipogonadismo hipogonadotrópico, mientras que 7 pacientes (33.3%) presentaron solamente disminución de las hormonas hipotalámicas (FSH y LH), mientras que los niveles de estrógenos se encontraron en rangos altos. La prevalencia de hiperprolactinemia en las pacientes en edad reproductiva en hemodiálisis fue de 81%.

Gráfico 1. Porcentaje de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico

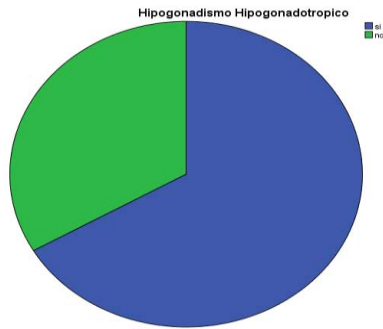
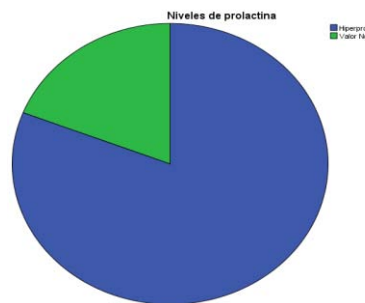


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes con hiperprolactinemia



5. Relación del estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario y niveles de prolactina entre pacientes con una dosis adecuada de hemodiálisis contra pacientes con una dosis subóptima de hemodiálisis

De las 21 pacientes estudiadas 14 pacientes mostraban hipogonadismo hipogonadotrópico, 11 de éstas se mostraban con Kt/V adecuado. En este mismo contexto se encontró que 17 pacientes se encontraban con hiperprolactinemia y de este grupo 12 pacientes se encontraban con Kt/V óptimo.

Gráfico 3. Relación de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico con el Kt/V

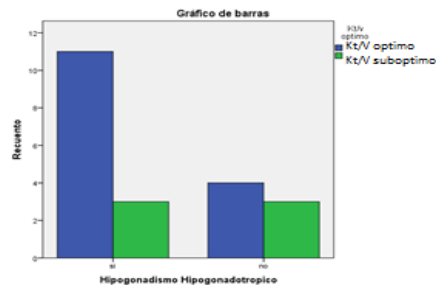
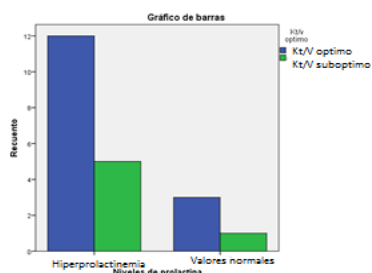


Grafico 4. Relación de pacientes con hiperprolactinemia con el Kt/V



No se encontró asociación entre la dosis de diálisis expresada en Kt/V de urea y el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis ovario. Tampoco se observó asociación entre la dosis de diálisis y los niveles de prolactina entre pacientes con una dosis adecuada contra pacientes con una dosis subóptima de hemodiálisis. Siendo la p no estadísticamente significativa para ambas variables.

Tabla 4. Asociación entre la dosis de diálisis (Kt/V) y el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis ovario y niveles de prolactina

Parámetro	X ²	p
Hipogonadismo hipogonadotrópico	1.05	0.354
Hiperprolactinemia	0.031	1.000

X²: Chi cuadrado

6. Relación entre el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario en relación con el tiempo en terapia sustitutiva renal

No se encontró asociación entre el tiempo en terapia sustitutiva renal y el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario; siendo la p no estadísticamente significativa.

Tabla 5. Asociación entre el tiempo en terapia sustitutiva renal y el estado hormonal del eje hipotálamo-hipofisis-ovario

Parámetro	β	p
Hipogonadismo hipogonadotrópico	0.242	0.168
Hiperprolactinemia	0.134	0.562

β: Coeficiente Beta

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos, se observa la prevalencia del hipogonadismo hipogonadotrópico como se ha reportado en estudios previos en pacientes con amenorrea en Hemodiálisis (7,8). Se observó en una minoría de pacientes como causa de amenorrea un déficit de hormonas gonadotropas; sin verse alterado los niveles de estrógenos. Esto se explica ya que en las mujeres con insuficiencia renal crónica se pierde la ciclicidad de las hormonas y hay una disregulación autónoma de algunas de ellas, en este caso las hormonas esteoideas (7).

Otro resultado observado que también explica la amenorrea en las mujeres en edad reproductiva en hemodiálisis es la presencia de hiperprolactinemia, que se ha reportado además ser una causa de disfunción sexual en este grupo de pacientes (8).

Debido a esta prevalencia que se corrobora en nuestro estudio, quisimos establecer una asociación entre la dosis óptima y subóptima de hemodiálisis. La cual no se corroboró; ya que se observa que se comportan como variables independientes. Sería necesario para estudios posteriores, estudiar otras variables que pudieran relacionarse con el estado hormonal de las mujeres en hemodiálisis; tales como la presencia de hipotiroidismo subclínico, el estado nutricional, estado mineral-óseo de las mujeres que contribuyen a su estado hormonal así como a tener una dosis adecuada de hemodiálisis.

Un objetivo secundario que se deseaba comprobar en nuestro estudio fue la asociación con el tiempo de tratamiento de sustitución renal con el estado hormonal del eje hipotálamo-hipófisis en las mujeres con hemodiálisis. Nuestros resultados no resultaron significativos para confirmar esta hipótesis. Aunque se ha observado que el estado del eje hipotálamo-hipófisis se ve mejorado con el trasplante renal (12), la prevalencia actual de las mujeres en hemodiálisis comparada con las que reciben un injerto renal continua siendo mayor (3); de ahí la necesidad de conocer estos resultados.

Dentro de las debilidades de nuestro estudio se encuentra que el tamaño de la muestra es pequeño para comprobar nuestras hipótesis. También es necesario en estudios posteriores evaluar a las mujeres sin amenorrea y observar su comportamiento que lo que se ha encontrado es que la mayoría presentan ciclos anovulatorios (7) para posteriormente contrastar los resultados con las mujeres con amenorrea.

Las nuevas directrices en este campo apuntan a la búsqueda de asociación entre el estado hormonal de las mujeres y el riesgo cardiovascular a largo plazo en insuficiencia renal crónica (6); por lo que estos resultados

obtenidos en este estudio pudieran servir como un fundamento teórico y epidemiológico para un estudio de cohorte prospectiva en un futuro.

CONCLUSIONES

- La alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en mujeres con amenorrea en edad reproductiva en hemodiálisis encontrada fue hipogonadismo hipogonadotrópico (66.7%) e hiperprolactinemia (89%). Estos resultados son similares a los reportados en la literatura médica existente.
- No se encontró diferencia entre la dosis de diálisis adecuada expresada en Kt/v y el estado hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.
- No se encontró diferencia entre los niveles de prolactina en pacientes con hemodiálisis adecuada comparada con pacientes con dosis inadecuada.
- Se requieren estudios con mayor número de pacientes para comprobar las tendencias observadas en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson R., Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Fifth Edition. Elsevier Saunders Editorial. 2015.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (suppl 1): S1-S266.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1-150.
4. Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney International*. 2005. Vol 68, Supplement 97, S11-S17.
5. United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report. An overview of the epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014.
6. Carrero JJ. Testosterone Deficiency at the Crossroads of Cardiometabolic Complications in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64(3): 322-325.
7. Holley JL. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29: 685-690.
8. Ginsburg, E. S., Owen, W.F. Reproductive endocrinology and pregnancy in women on hemodialysis. *Semin Dial*. 1993; (6):105-116.
9. Steele T.E. Sexual experience of the chronic peritoneal dialysis patient. *J Am Soc Nephrol*. 1999; (7): 1165-1168.
10. Giatras I, Levy D, Malone F, et al. Pregnancy during dialysis: case report and management guidelines. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; (13): 3266-3272.
11. Palmer B. Sexual Dysfunction in Uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1999; (10): 1381-1388.
12. Holley J, Schmidt R. Changes in Fertility and Hormone Replacement Therapy in Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2013; 20 (3): 240-245.
13. Lim V.S., Henriquez C, Sievertsen G, et al. Ovarian function in chronic kidney failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med*. 1980; 93: 21-27.
14. Ginsburg E.S., Owen W.F. Reproductive endocrinology and pregnancy in women on hemodialysis. *Semin Dial*. 1993; (6): 105-116.

15. Matuszkiewicz J, Skowrzewska K, Radowicki S, et al. Endometrial morphology and pituitary-gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic haemodialysis—a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2074-2077.
16. Brenner B, Rector F, et al. *Brenner & Rector's the kidney*. Ninth edition. Elsevier Saunders. 2012.
17. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Outcomes associated with hypogonadism in women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004; 11(4) : 361-370.
18. Rathi M, Ramachandran R. Sexual and gonadal dysfunction in chronic kidney disease: Pathophysiology. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012; 16 (2): 214-219.
19. Goodwin NJ, Valenti C, Hall JE, Friedman EA. Effects of uraemia and chronic hemodialysis on the reproductive cycle. *Am J Obstet Gynaecol* 1968; 100: 528-35.
20. Taysen JH, Olgaard K, Jensen HG. Ovarian cyst in women on chronic intermittent haemodialysis. *Acta Med Scand* 1975; 197: 433-7.

ANEXO 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

“ESTADO HORMONAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO Y SU ASOCIACIÓN CON DOSIS DE HEMODIALISIS ADECUADA”

México Distrito Federal a ___ de _____ de 2015 Número de Registro:

Mediante la presente se le invita a participar en un estudio de investigación que busca encontrar la prevalencia de alteraciones del eje hipotálamo-hipofisis en pacientes del sexo femenino en nuestra Unidad de Hemodiálisis. La presencia de dichas alteraciones ocasionadas por la insuficiencia renal ocasionan en la mujer trastornos menstruales y su detección nos permite dar un tratamiento oportuno que beneficia a nuestra población para mejorar su calidad de vida en este tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal.

En caso de aceptar participar en este estudio se le realizara punción venosa en brazo derecho o izquierdo con el fin de obtener muestra de sangre (alrededor de 8 mililitros) para su análisis en laboratorio y se obtendrán de su expediente clínico los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico, número de sesiones de hemodiálisis a la semana. Mediante una entrevista personalizada realizada por la Dra. Georgina Guerrero Obregón y se obtendrán datos sobre alteraciones en el ciclo menstrual. Los riesgos del procedimiento son dolor en el sitio de punción, moretones, punción arterial, infección de tejidos blandos o inflamación de las venas. Los beneficios serian toma de decisiones clínicas más acertadas para su tratamiento. Además informamos que no existe remuneración económica o de otro tipo al participar. Sus datos serán manejados con discreción y no se emplearan para otras actividades que no competan a este estudio. Los investigadores nos comprometemos a no revelar su nombre, ni datos personales y de solicitarlo su información se retirara del estudio. Siéntase en libertad de expresar cualquier duda al investigador.

Una vez obtenidos los resultados del estudio, se les notificará y se les proporcionará la orientación adecuada sobre su estado de salud, si usted así lo desea.

De aceptar su participación y conocer los riesgos del procedimiento favor de llenar casilla correspondiente, dejar nombre y firma.

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

- No acepto toma de muestra de sangre
- Acepto toma de muestra solo para este estudio
- Acepto toma de muestra y que esta pueda ser utilizada

En caso de dudas o

aclaraciones relacionadas con el estudio puede dirigirse con el Dra. Georgina del Rocio Guerrero Obregón (Matrícula 99106283) , Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, teléfono 56 27 69 00 extensión 21755. Correo Electrónico: geenb@hotmail.com; con la Dra. Ma. Elsa Pineda Sanchez, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, teléfono 56 27 69 00 extensión 21753. Correo electrónico: elsadoct@hotmail.com.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante puede dirigirse a: Comisión Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México DF, CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma y matricula del investigador

Testigo

Testigo

ANEXO 2

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA"
SERVICIO DE NEFROLOGÍA
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"ESTADO HORMONAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO Y SU ASOCIACIÓN CON DOSIS DE HEMODIALISIS ADECUADA"

Nombre: _____ Folio: _____

Fecha: _____

Edad: _____

Antecedentes Gineco-obstétricos: Menarca _____, Ritmo: _____, FUM _____.

IVSA: _____, G () P () C () A (). No de parejas sexuales: _____.

Vida sexual activa: Si () No (). MPF _____.

Insuficiencia Renal Crónica diagnosticada en _____. Etiología _____.

Comorbilidades asociadas: HTA () DM2 ()

No. De Sesiones de HD a la semana: 2 () 3 () Acceso Vascular: FAVI () Tunelizado () MHK ()

Dosis de Eritropoyetina _____ Kt/v _____

Perfil Hormonal

Prolactina

Estradiol

Progesterona

LH

FSH

Albumina

Urea

Creatinina

Hemoglobina

Kt/V
