

Protección gonadal de pacientes con malignidades hematológicas durante la quimioterapia. Uso del acetato de leuprolide

Drs. Anna Caterina Russo Di Novella¹, Rita Pizzi La Veglia², Mauricio Salazar³, Neyra Iraima Peña Nuñez⁴

Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Hospital Universitario de Caracas

RESUMEN

Objetivo: Demostrar el papel de los análogos agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas en la reserva ovárica de pacientes hemato-oncológicas del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas durante el año 2010, en tratamiento con regímenes de quimioterapia.

Método: Estudio de la variable reserva ovárica, mediante la cuantificación periódica de: ritmo menstrual, concentraciones de FSH, volumen ovárico, número de folículos antrales e incidencia de embarazo. Se administró acetato de leuprolide (11,25 mg) cada 3 meses vía intramuscular; se realizaron mediciones trimestrales de las concentraciones de FSH y se practicaron ecosonogramas pélvico o transvaginal cada 6 meses.

Resultados: Posterior al cumplimiento de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, se observó la aparición de amenorrea en las pacientes. Las concentraciones de FSH se mantuvieron estables, y siguieron la misma distribución (prueba de Levene p 0,2466) los volúmenes ováricos y el número de folículos antrales se mantienen estables, se rechaza la hipótesis de normalidad del grupo de diferencias al 5 % de significancia. No se registraron embarazos.

Conclusión: La reserva ovárica se preserva durante el tratamiento continuo con análogos.

Palabras clave: Reserva ovárica. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. Quimioterapia.

SUMMARY

Objective: To demonstrate the role gonadotropin releasing hormone analogues in ovarian reserve in hematology patients in the hematology service at the Hospital Universitario de Caracas in 2010, treated with chemotherapy regimens.

Method: Study of ovarian reserve variable by periodic quantification of: menstrual rhythm, concentrations of FSH, ovarian volume, antral follicle number and incidence of pregnancy. Leuprolide acetate was administered (11.25 mg) intramuscularly every 3 months, were measured quarterly and FSH concentrations were performed pelvic or transvaginal ecosonograms every 6 months.

Results: After aGnRH administration, we observed the occurrence of amenorrhea in patients. FSH concentrations were stable, and followed the same distribution (Levene test p 0.2466) ovarian volume and antral follicle numbers were stable, we reject the hypothesis of normality of group differences at 5% significance. There were no pregnancies.

Conclusion: Ovarian reserve is preserved during continuous treatment with analogs.

Keywords: Ovarian reserve. aGnRH. Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista clínico y hormonal, en la población femenina, la falla ovárica prematura es el cese de la función ovárica después de la pubertad y antes de los 40 años, con niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona

luteinizante (LH) aumentados, amenorrea secundaria y sintomatología de déficit estrogénico, sumado a esterilidad previa, que cursa con ciclos menstruales asociados a amenorrea secundaria, de al menos 4 meses de duración y niveles de FSH en fase folicular inicial (segundo y cuarto día del ciclo) seriados (más de un ciclo) superiores a 25 mUI/mL, antes de los cuarenta años de edad (1).

¹Especialista en Hematología, HUC ² Especialista en Ginecología y Obstetricia, HUC ³Magister en Hematología, HUC ⁴Magister en Estadística, USB

Las manifestaciones clínicas observadas más frecuentemente en mujeres con falla ovárica prematura incluyen la presencia de síntomas vasomotores como: sofocos, bochornos u oleadas de calor en región de la esclavina y precordial, sudoración nocturna, insomnio, irritabilidad y nerviosismo, falta de concentración, tendencia al llanto y a la melancolía, hasta depresión, parestesias y disestesias en partes sacra, artralgias y mialgias, sequedad vaginal, disminución-pérdida de la libido, dispareunia, esterilidad e infertilidad (1).

La asociación del efecto tóxico de los fármacos quimioterápicos y la radiación sobre el funcionalismo gonadal se ha descrito desde los años 50. Para 1956 Louis y col. describieron por primera vez las secuelas generadas en la esfera reproductiva por el uso del busulfán en una paciente con leucemia mieloide crónica (LMC). Posteriormente entre la década de 1970 y 1980, un gran número de autores recogieron pequeñas series en las que se destacan los efectos secundarios de los protocolos de tratamiento oncológico sobre la pérdida de la fertilidad tanto en el hombre como en la mujer (2,3) y en las últimas décadas se ha suscitado un creciente interés en su estudio pues la aparición de las patologías neoplásicas es cada vez menos despreciable entre pacientes de edades tempranas, niñas, adolescentes y adultos jóvenes.

El daño gonadal observado en tratamientos oncológicos se traduce clínicamente en alteración de la función gonadal a corto o largo plazo; si la lesión ovárica es muy importante, abarcando folículos primordiales y en crecimiento, el fallo será agudo, con manifestaciones inmediatas durante el período de tratamiento, de otra manera el fallo gonadal se manifestará tardíamente dando lugar a un cese precoz de la actividad gonadal, en mujeres que mantuvieron su ciclo menstrual posquimioterapia. Esto lleva a reflexionar acerca de la importancia de la evaluación de los efectos secundarios a largo plazo en la población expuesta al uso prolongado de dichos regímenes de quimioterapia, contemplando entre las esferas de relevante atención, la reproductiva.

Por otra parte la falla ovárica puede ser total o parcial, en el primer caso no se evidencia función ovárica posterior al tratamiento con quimioterapia; en el segundo caso, la paciente al tener disminuida su reserva folicular, aunque recupere la función ovárica posterior al tratamiento, presentará falla ovárica en pocos años, dependiendo de la reserva folicular remanente (3).

En general, la administración de estas drogas genera la destrucción de la población folicular y por tanto, se comprueba una disminución del número

de folículos, se altera el proceso de maduración del folículo y se produce fibrosis cortical difusa (4). La destrucción celular se encuentra condicionada por la activación de los fenómenos de apoptosis celular por parte del fármaco y se inician en las células de la granulosa; iones como el potasio (K^+) y sustancias como esfingomielina han sido involucradas, pues se genera una balonización del citoplasma y núcleo celular con disrupción de la arquitectura del folículo y desaparición del ovocito (5,6).

La reserva ovárica puede ser evaluada mediante la medición de ciertos marcadores hormonales y ecográficos. El nivel de FSH basal séricos es un marcador hormonal de reserva ovárica indirecta, desde el punto de vista de la regulación neuroendocrina del ciclo menstrual y de amplia utilización en la práctica clínica como predictor del número de folículos restantes y por tanto, del grado de respuesta ovárica al estímulo con gonadotropinas. Se estableció según el estudio de diversas curvas un valor 25 mUI/mL (7).

Se han identificado otros parámetros como marcadores ecográficos de reserva ovárica, como el recuento del número de folículos antrales, uno de los más aceptados porque refleja el pool de folículos primordiales restantes en el ovario. Estudios recientes establecieron que el recuento de folículos antrales (cuantificados como punto de corte entre 6-7 folículos) predice mejor la respuesta ovárica que la edad, la FSH basal y el volumen ovárico (8,9).

El volumen ovárico es otro de los parámetros estudiados para establecer reserva ovárica, Lass y col. (10) sugieren que el volumen ovárico medio < 3 mL podría predecir baja respuesta en un ciclo de fertilización *in vitro*.

Desde 1992 el *National Cancer Institute (NCI)* identificó como factores de riesgo para fallo ovárico prematuro: la edad, la dosis acumulada de los denominados agentes alquilantes, la radioterapia y el diagnóstico previo de linfoma de Hodgkin (11).

Para este momento los tratamientos recomendados en casos de pacientes con riesgo de perder su función ovárica durante el tratamiento médico oncológico son la congelación de embriones obtenidos antes del tratamiento, cuya limitante es obvia en el caso de pacientes jóvenes sin pareja, la criopreservación de óvulos maduros e inmaduros y de tejido ovárico (aún en etapa experimental) y la supresión ovárica, aspecto de reciente introducción, utilizando para este fin los anticonceptivos orales y los análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) (12).

El uso de análogos aGnRH impediría el aumento de la producción de FSH y LH que genera un mayor

reclutamiento folicular, con lo cual se mantendría un mayor número de folículos primordiales en reposo (12). Dentro de los efectos adversos más temidos por el uso prolongado de los análogos se menciona la pérdida de la matriz ósea, causando osteopenia y/o osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas. Son comunes los síntomas vasomotores atribuibles al déficit estrogénico en la mujer. Para estas dos últimas instancias se ha considerado la llamada terapia “*add-back*” que consiste en la administración de dosis bajas de estrógenos, mezclas estroprogestacionales o de tibolona (13).

El uso de análogos de aGnRH en pacientes con patologías hemato-oncológicas, en la preservación de la función ovárica durante la exposición a quimioterapia, ofrece el beneficio de conservar su capacidad reproductiva futura, el control de la incidencia de embarazos en el período de tratamiento de la enfermedad y la disminución de la aparición de sangrado uterino anormal.

Tomando en consideración que en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas, se encuentran pacientes de sexo femenino en edad fértil, con diagnóstico de malignidades hematológicas en tratamiento con regímenes de quimioterapia, sin control endocrino-ginecológico para la preservación de función ovárica y de la fertilidad; así como de la posible aparición de sangrado uterino anormal, durante los períodos prolongados de pancitopenia, se propuso demostrar el papel de los aGnRH en la reserva ovárica de dichas pacientes.

MÉTODOS

Se trata de una investigación descriptiva longitudinal de tipo prospectivo, que estudió el comportamiento de la reserva ovárica a través de la cuantificación de indicadores seleccionados: volumen ovárico, número de folículos antrales, comportamiento del ritmo menstrual, concentración de FSH e incidencia de embarazo y que no buscó establecer relación entre las dimensiones de las variables, sino determinar si el uso de aGnRH tiene algún impacto sobre ellas, sin embargo, los resultados obtenidos, pudieran sentar las bases para estudios posteriores que pretendan describir esas relaciones y cuantificarlas, así como para estimar efectos del uso de aGnRH sobre la reserva ovárica.

Población y muestra: pacientes en edad fértil con malignidades hematológicas, recibiendo tratamiento con quimioterapia, en el servicio de hematología del Hospital Universitario de Caracas para un período

comprendido de enero a diciembre de 2010. No se realizó muestreo, se trabajó con toda la población porque se trata de una población finita y accesible de tamaño reducido (inferior a 30 pacientes).

Criterios de inclusión: Se incluyeron pacientes en edad fértil (posmenarquía y premenopausia), diagnóstico de enfermedad hemato-oncológica y no evidencia clínica y paraclínica de falla ovárica.

Recolección de la información: las pacientes fueron referidas al servicio de ginecología del HUC, donde era realizada la historia clínica ginecológica detallada, se informaba a la paciente el motivo de la evaluación, se solicitaban los exámenes paraclínicos de laboratorio, niveles hormonales de FSH y se realizaba el primer ecosonograma transvaginal o pélvico, para la medición específica de volumen ovárico y número de folículos antrales, tomando en consideración si la paciente era núbil o no y si se encontraba pancitopénica para ese momento. Previo consentimiento de la paciente y de manera concomitante con el inicio de la quimioterapia, en pacientes de reciente diagnóstico o durante el cumplimiento del esquema de terapia ya iniciado, se procedía a la administración del aGnRH (acetato de Leuprolide) una ampolla vía intramuscular (VIM) de 11,25 mg; este procedimiento se cumplió cada tres meses, previa medición de las concentraciones de FSH y la realización del estudio ecosonográfico cada seis meses, desde el inicio del tratamiento, por el servicio de ginecología. Con el fin de evitar la aparición de osteopenia como un efecto adverso del análogo, a todas las pacientes se les indicó la toma de calcio más vitamina D (1 000 mg de calcio y 800 mg de vitamina D)

Procesamiento de los datos y análisis de los resultados: se llevó un registro de los indicadores descritos anteriormente para cada paciente. Se realizaron análisis descriptivos de los datos utilizando como estadísticos de tendencia central la media aritmética, la varianza y el coeficiente de variación para evaluar la dispersión absoluta y relativa de los datos respectivamente, este último permite comparar variables que están a distintas escalas pero que están correlacionadas estadísticamente y sustantivamente con un factor en común. Se utilizó el *boxplot* como recurso gráfico La metodología estadística no es de tipo paramétrica por no contarse con una muestra suficientemente grande como para verificar la normalidad de los datos de estudio. Para el análisis inferencial de los datos, se utilizaron pruebas de hipótesis de diversa índole. Como este estudio no fue aleatorizado y los tamaños muestrales son pequeños

(menores de treinta pacientes), en general los datos rechazan las pruebas de normalidad y se deben aplicar pruebas no paramétricas que resultan apropiadas en estos casos por ser más potentes que las pruebas paramétricas. La normalidad de los datos se evaluó a través de la prueba de Anderson-Darling, que es una de las pruebas de bondad de ajustes más potentes. Por otra parte, se utilizaron pruebas de diferencia de medias para evaluar si dos grupos provienen de la misma distribución y tienen la misma media poblacional. La prueba paramétrica es la clásica prueba *t* de Student y la correspondiente no paramétrica es la prueba de rangos signados de Wilcoxon, usadas en algunos casos cuando la normalidad de los datos no se puede rechazar de manera contundente. Para evaluar si los datos que están clasificados en grupos provienen de una misma distribución y si las medias de esos grupos son iguales, se utilizó un análisis de varianza (ANOVA). La prueba no paramétrica recibe el nombre de Prueba de Kruskal-Wallis y el estadístico *K* de esta prueba sigue una distribución Chi-cuadrado con *n*-1 grados de libertad, donde *n* es el número de niveles del factor de clasificación. El análisis de varianza debe completarse con una prueba de homogeneidad, para probar que las varianzas de los grupos en cada nivel son iguales; la prueba de Levene se usó en este trabajo, como una prueba de homogeneidad de la varianza a nivel no paramétrico.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre enero a diciembre del año 2010, se realizó el seguimiento trimestral de quince pacientes pertenecientes al Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas, en un rango de edad comprendido entre doce (paciente *k*) y treinta y cuatro años (pacientes *l* y *n*), ubicándose en las etapas de posmenarquía y premenopausia que definen la edad fértil, sometidas a tratamiento con aGnRH, observándose el comportamiento de los indicadores seleccionados para el estudio, los cuales son reportados en el Cuadro 1.

Cada uno de los parámetros fue evaluado en un tiempo de tres meses para cada paciente, e incluía una muestra basal y una muestra final a los nueve meses de haberse cumplido el tratamiento con el aGnRH.

Es importante destacar, la presencia de tres pacientes (*j*, *ñ*, *n*) en las que no se aportaron datos a partir del segundo control, en vista de que dos de ellas (*j* y *ñ*) abandonaron la terapia con aGnRH posterior al cumplimiento de la primera dosis del mismo y una paciente (*n*) falleció luego del cumplimiento de la primera dosis al diagnóstico de su patología, debido

a un cuadro de sepsis.

Una paciente (*g*) se define con ausencia del ovario izquierdo (OI) por antecedente de ooforectomía; en tres pacientes (*k*, *l* y *m*) solo se registraron los datos basales y a los tres meses del tratamiento, debido a que la patología hemato-oncológica se diagnosticó posterior al inicio del estudio, por lo que genera una muestra desbalanceada para el manejo estadístico.

Parámetros ecosonográficos

Los parámetros ecosonográficos, incluyeron la evaluación de los volúmenes ováricos y del número de folículos antrales.

Volumen ovárico

Se cuantificaron los volúmenes ováricos de las pacientes antes de iniciar el tratamiento y a los 6 meses de iniciado. Se tabulan las medias y las desviaciones estándar para cada caso. Un volumen ovárico mayor o igual a 3 cm³, fue considerado como ovario no atrófico, sin embargo, se incluyeron en el estudio pacientes con un volumen menor de 3, pues la muestra en seguimiento incluyó pacientes que ya habían iniciado tratamiento con quimioterapia y algunas pacientes en etapa puberal temprana.

Se eliminaron de esta prueba aquellas pacientes en las cuales se desconocía alguna medición ovárica y para decidir el tipo de prueba a aplicar, se estudió previamente si los datos seguían o no una distribución normal. Para evaluar si hubo un cambio significativo en el volumen ovárico a los seis meses de tratamiento, se aplicó una prueba de diferencia de medias pareada a los grupos Basal-6 meses para cada ovario.

En el Cuadro 2 se presentan los valores *P* para la prueba de normalidad Anderson-Darling mencionada anteriormente así como para los resultados de las pruebas de diferencias de medias para muestras pareadas. La prueba de normalidad de Anderson-Darling fue aplicada para evaluar el volumen ovárico a 8 pacientes para ovario izquierdo y 9 para ovario derecho.

No se rechaza la hipótesis de normalidad del grupo de diferencias al 5 % de significancia. Ahora, considerando que son muestras pequeñas y que la suposición inicial no es contundente (pues podría rechazar normalidad al 10 % de significancia), se evalúan las diferencias tanto paramétrica como no paramétricamente, usando una prueba *t* de diferencia de medias y el contraste basado en rangos de Wilcoxon, respectivamente.

Las hipótesis planteadas para estas pruebas son:

*H*₀: El volumen ovárico basal es menor o igual que el volumen ovárico a los seis meses.

Cuadro 1
Indicadores evaluados en las pacientes sometidas a tratamiento con aGnRH

Pte	Edad	Basal					3 meses			6 meses				9 meses			
		VO(cc)	NF	Frec	Dur	FSH	Frec	Dur	FSH	VO(cc)	NF	Frec	Dur	FSH	Frec	Dur	FSH
		(OD/OI)	(OD/OI)	(días)	(días)	(mU/mL)	(días)	(días)	(mU/mL)	(OD/OI)	(OD/OI)	(días)	(días)	(mU/mL)	(días)	(días)	(mU/mL)
a	18	2,3/2,3	3/3	i	5	5,25	0	0	3,8	1,02/2,05	3/3	0	0	3,03	0	0	3,33
b	15	3/3	3/3	i	4	0	0	0	0,88	2,2/3	3/3	0	0	2,93	0	0	1,7
c	19	3,46/6	3,46/6	28	4	4,29	0	0	1,95	2,1/2,6	3/3	0	0	2,23	0	0	NA
d	17	7,7/7,64	7,7/7,9	i	5	1,61	0	0	1,75	11,5/9,5	3/3	0	0	2,33	0	0	2,33
e	16	4,41/3,32	3/3	28	5	1,09	0	0	2,58	6,3/1,9	3/3	0	0	5,12	0	0	5,76
f	27	7,7/7,9	7,7/7,9	28	4	2,13	0	0	2,01	3,2/3,5	3,2	0	0	3,42	0	0	3,4
g	22	8,8/a	3/a	28	3	9	0	0	4,6	8/a	3/a	0	0	3,53	0	0	12,8
h	13	1,5/1,09	3/3	28	4	22,7	0	0	1,39	2,26/2	3/3	0	0	1,25	0	0	1,83
i	24	4,66/3,58	3/3	28	3	2,75	0	0	1,65	6,3/14,4	3/3	0	0	3,91	0	0	3,86
j	26	5,2/5,7	3/3	28	4	3,14	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
k	12	1,7/6,3	3/3	28	7	3,7	0	0	2,12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
l	34	2,4/3	2/2	28	3	1,76	0	0	5,71	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
m	23	3,2/3,2	3/3	28	4	4,98	0	0	3,5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
n	34	NA	NA	28	4	4,31	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
n̄	27	3,8/2,8	3/3	i	5	4,96	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fuente: Protección ovárica con aGnRH en pacientes con patología hematooncológica. HUC (Instrumento para la recolección de información).
Leyenda: VO: volumen ovárico; NF: número de folículos antrales; Frec: frecuencia; Dur: duración; FSH: hormona foliculoestimulante; a: ausente; NA: dato no aportado; A: abandonó tratamiento; i: irregular; F: fallece.

Ha: El volumen ovárico basal es mayor que a los seis meses de tratamiento.

Los resultados de las pruebas paramétricas y no paramétricas son consistentes y se concluye que no hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula. Esto quiere decir, que puede suponerse que el volumen ovárico se mantiene igual o disminuye con el tratamiento pues no hay evidencia de lo contrario. Esta conclusión es válida para ambos ovarios.

En las Figuras 1 y 2 puede verse el volumen ovárico según tres grupos etarios definidos arbitrariamente con fines ilustrativos: Grupo I: 10 a 13 años, Grupo II: 14 a 18 años y Grupo III: más de 18 años. La línea roja representa un volumen igual a 3 cc.

Numero de folículos

El número de folículos (NF) no presenta variaciones significativas cuando se compara con el estudio basal, llevado a cabo a los 6 meses del tratamiento, por lo general se siguen observando un promedio de tres o más folículos en cada óvulo.

Cuadro 2

Valores P de las pruebas de normalidad y de diferencia de medidas para muestras pareadas

Pruebas	Ovario izquierdo	Ovario derecho
Anderson-Darling	0,0821	0,5700
t. test	0,6185	0,4685
Wilcox test	0,4663	0,5000

Comportamiento del ritmo menstrual

Para medir este indicador se comparan sus ciclos menstruales antes del cumplimiento del aGnRH y posterior a la colocación del mismo: tomando en cuenta su frecuencia y duración; al respecto se puede apreciar que a partir del tercer mes, los registros reportan la aparición de amenorrea, situación que se mantiene hasta el último control a los 9 meses.

Figura 1

Volumen del ovario derecho según grupo etario

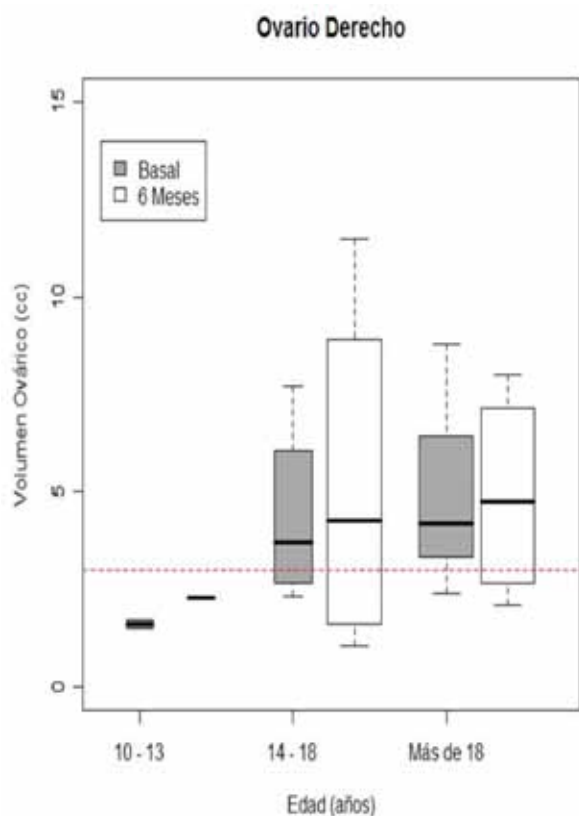
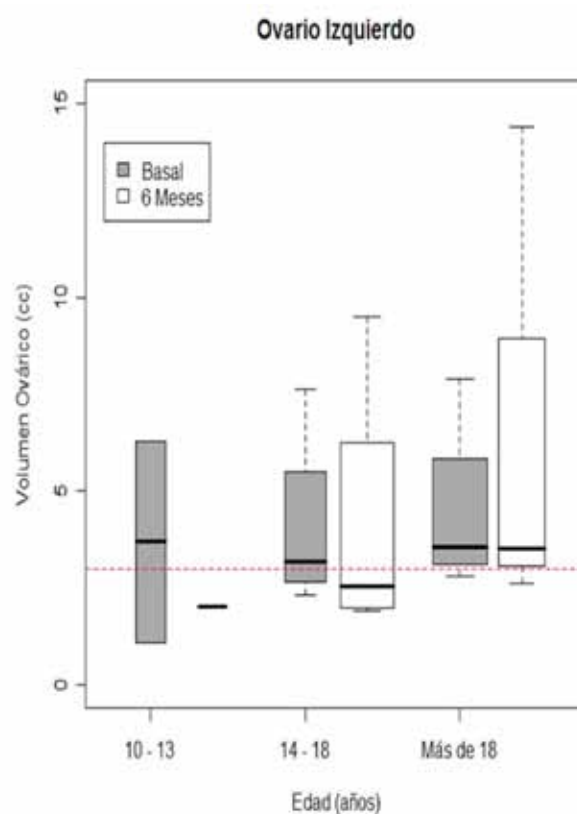


Figura 2

Volumen del ovario izquierdo según grupo etario



Concentración de FSH

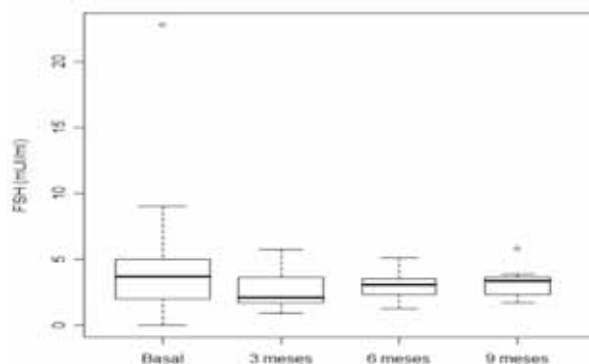
El análisis de los registros de las concentraciones de FSH, nos permite observar que las concentraciones basales se encuentran por debajo del patrón establecido (25 mUI/mL), con 0 mUI/mL, como el valor más bajo registrado (paciente b) y 22,7mUI/mL; como el valor más alto (paciente h). Para los trimestres sucesivos, las concentraciones de FSH se presentan con poca variabilidad, manteniéndose siempre por debajo del patrón establecido.

Al detallar el Cuadro 1 en el registro basal se destaca una paciente (b) con la menor concentración de FSH (0 mUI/mL) y una paciente (h) con un valor superior al resto de la muestra de las otras pacientes de 22,77 mUI/mL. La exclusión de este valor, conlleva a que la media del grupo inicial disminuye a 3,50 mUI/mL, aunque sigue siendo más alta que el resto; la desviación estándar se reduce a 2,26 mUI/mL y el CV a 64,51 %.

En el Cuadro 3 se reporta en forma especificada el comportamiento de la FSH, que incluye: valores

Figura 3

Boxpot de los niveles de FSH según período de evaluac



Cuadro 3

Estadísticos descriptivos de las distribuciones de FSH medidos en mUI/mL

Período de tiempo	Media	Desv estándar	CV (%)	Tamaño muestral (Nº de pacientes)
Basal	4,78	5,43	113,54	15
3m	2,66	1,44	54,24	12
6m	3,09	1,11	35,83	9
9m	3,24	1,37	42,40	7

promedio, desviaciones típicas, coeficiente de variación (CV), así como el número de pacientes evaluadas en cada período. Los resultados, nos permiten observar que existe una aparente disminución en las concentraciones de FSH y de su dispersión, al menos a nivel muestral, si se compara la media basal 4,78 mUI/mL y el CV de 113,54 %, con el valor a los nueve meses de 3,24 mUI/mL con CV de 42,40 %. Esto también puede observarse en los diagramas de caja (boxplot) correspondientes (Figura 3). El ancho de las cajas es proporcional al número de pacientes evaluadas en cada período.

Utilizando un análisis de varianza no paramétrico de una vía y considerando un factor con cuatro niveles (que serían los cuatro puntos del tiempo en el que se midió el valor de FSH), se procedió a verificar si la disminución muestral del valor promedio de FSH resulta significativa a nivel poblacional. Las hipótesis a considerar son la nula (H_0) y la alternativa (H_a):

H_0 : no hay diferencia en los niveles de FSH entre los cuatro grupos.

H_a : al menos uno de los grupos presenta nivel promedio de FSH diferente del resto.

El estadístico Chi-cuadrado de Kruskal-Wallis resulta ser 2,16379 (con 3 grados de libertad) y el valor P asociado es de 0,5391. Esto indica que a un nivel de significancia de 5 % la hipótesis nula no se rechaza y por lo tanto no hay evidencia estadística significativa que señale diferencias entre los niveles de FSH. Se puede concluir que durante el tiempo de estudio, los niveles de FSH se mantienen iguales en promedio.

Por último, la prueba de Levene da un valor P de 0,2466, con lo cual se concluye que la varianza

es homogénea en los cuatro grupos. Esto permite concluir que los valores de FSH se mantienen iguales durante el tratamiento, pues siguen la misma distribución.

Efectos Secundarios reportados con el uso de aGnRH

Durante el cumplimiento trimestral de las primeras 2 dosis de aGnRH, 3 pacientes (a,g,f) reportaron la presencia de síntomas vasomotores dentro de los síntomas climatéricos relacionados, que representa el 33,3 % de la muestra evaluada y conformada por 9 pacientes al final de los 9 meses de estudio; 6 pacientes, correspondiente a un 66,7 % negaron la presencia de algún efecto secundario. Hay que destacar que las 3 pacientes en las que se registran dichos síntomas se encuentran en edades que oscilan dentro del rango superior de edades registradas de la muestra.

DISCUSIÓN

Este estudio estuvo dirigido a determinar la eficacia del uso de aGnRH como tratamiento de protección ovárica en pacientes con diagnóstico de malignidades hematológicas, ya conocidas o de reciente aparición, sometidas a protocolos de quimioterapia. El seguimiento de las pacientes se realizó por un corto período de tiempo, planteándose evaluar la reserva ovárica, mediante el control endocrinológico y la determinación de parámetros ecosonográficos.

Cuando se evalúa el ciclo menstrual posterior a la colocación del análogo, se observa una persistencia de la menstruación al primer mes y luego las pacientes mantienen amenorrea, consecuencia esperada por la inhibición hormonal que se está ocasionando. Por otra parte no se reporta ningún tipo de sangrado uterino anormal, durante los períodos de pancitopenia posterior al cumplimiento de quimioterapia.

Tomando en consideración que los niveles de FSH proporcionan un reflejo más global del perfil endocrinológico-reproductivo de la mujer, en un momento dado, que los productos de secreción directos: estradiol, inhibinas, folistatinas, entre otros (14), se evaluaron las concentraciones de FSH, observándose que los valores obtenidos presentan una tendencia a mantenerse estables durante el tiempo en que las pacientes recibieron el análogo; estos valores reflejan el efecto esperado, pues como se planteó anteriormente, la quimioterapia aumenta la apoptosis de los folículos en división, disminuye la población de las células de la granulosa y la producción hormonal a nivel ovárico, por lo que genera un aumento de FSH y LH; el análogo agonista de GnRH impide el

aumento de la producción de estas hormonas (14).

Al observar los valores de concentraciones basales de FSH destaca el caso de una paciente (h) con concentraciones de 22,7 mUI/mL, siendo probable que la muestra no se haya tomado en fase folicular temprana; asimismo resalta el caso de una paciente (b), para la que se reportan concentraciones de 0 mUI/mL como valor inicial, lo cual fue considerado como un error del laboratorio, tomando en consideración que la paciente refirió la presencia de ciclos menstruales, lo que lleva a pensar que el funcionamiento del eje neuroendocrino es adecuado.

Con respecto a la determinación del volumen ovárico, los resultados reflejan una disminución o el mantenimiento del mismo, con solo variaciones mínimas en sus mediciones, cercanas a 3 cm³ y en forma similar el número de folículos antrales cuantificados en las 2 mediciones, permanecen invariables, evidenciando una tendencia a mantenerse iguales (3 folículos). Es importante resaltar que la muestra de pacientes estudiadas es muy heterogénea, con referencia especial a las edades, factor que influye directamente en los volúmenes ováricos de cada paciente, es así como las pacientes en los primeros años posmenarquía no tienen una foliculogénesis cíclica y los volúmenes ováricos pueden disminuir. Por otra parte, se ha establecido que el volumen ovárico disminuye con la edad (4,9 cm³ en la premenopausia frente a 2,2 cm³ en la posmenopausia) (15) y está estrechamente relacionado al factor hormonal, determinante para llevar a cabo el desarrollo folicular y el aumento de volumen de los ovarios.

Se debe hacer mención a que gran parte de las pacientes incluidas en el estudio ya se encontraban recibiendo quimioterapia previo al inicio de la colocación del aGnRH, lo que puede explicar por qué en algunos casos ya se observa disminución de los volúmenes ováricos desde la etapa basal, pero aun con esta condición, las pacientes se incluyeron en el estudio por haberse descartado los otros parámetros de falla ovárica precoz.

Los resultados observados en este grupo de pacientes, demuestran que bajo la influencia constante de agentes quimioterápicos, la utilización del aGnRH, al inhibir la secreción de FSH, que es el estímulo principal para el desarrollo folicular, evita el reclutamiento folicular y de esta manera se mantendrán un mayor número de folículos primordiales en reposo, los cuales son menos susceptibles a la citotoxicidad de los quimioterápicos y desde el punto de vista ecosonográfico esto refleja la disminución o mantenimiento tanto del volumen ovárico como del

número de folículos antrales (15).

Otro aspecto a discutir es que por el corto tiempo de seguimiento de las pacientes, no se reporta la incidencia de embarazos durante el tratamiento con análogos, sin embargo, con el planteamiento del seguimiento continuo de estas pacientes, es posible evaluar la recuperación de la función ovárica regular y verificar el porcentaje de embarazos que se presenten posterior a la culminación de los regímenes de quimioterapia y de la colocación del análogo.

Los efectos adversos que se presentaron por el uso de los análogos, fueron registrados en 3 pacientes, lo que representa el 33,3 % de la muestra estudiada en 9 meses de cumplimiento del tratamiento, al respecto el principal efecto adverso encontrado fue la presencia de síntomas vasomotores (calorones), como síntoma climatérico esperado, reportados por las pacientes con mayor rango de edad. Para el manejo sintomático de estas pacientes, se utilizó terapia no hormonal (Cimicífuga racemosa) previa evaluación por el servicio de ginecología.

Muchos de los agentes quimioterápicos han demostrado ser gonadotóxicos, como es el caso de la ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, clorambucil, melfalán, busulfán, vinblastina, citarabina, cisplatino y procarbina, entre otros. Datos publicados por *National Center for Health Statistics* (2007), estiman una prevalencia de infertilidad de 18 % en mujeres entre 19 y 26 años y de 28 % en mujeres entre 35 y 39 años con el uso de la quimioterapia. Ha sido descrito que la dosis de quimioterapia que genera esterilidad puede variar según la madurez sexual que presentan los pacientes al momento de someterse a la terapia, los niños mayores son más susceptibles a presentar infertilidad, sin embargo, en general la toxicidad gonadal varía con el tipo de agente quimioterápico empleado, la dosis y el protocolo o esquema de administración (16).

En un meta-análisis realizado con una base de datos desde enero de 1966 hasta diciembre de 2009, que incluyó once publicaciones relacionadas con el efecto protector de aGnRH durante tratamientos quimioterápicos, se demostraron resultados favorables del cotratamiento con aGnRH, como el mantenimiento de la función ovárica después del tratamiento. Sin embargo, tres estudios de los once analizados (prospectivos, al azar) fallaron en la prueba estadísticamente significativa del efecto protector del cotratamiento con aGnRH. Se concluye que el efecto protector de los análogos será elucidado cuando se completen largos estudios de tipo prospectivos y aleatorizados (16).

En Venezuela el primer caso publicado corresponde a una paciente de 18 años con linfoma no Hodgkin que recibió acetato de leuprolide durante la quimioterapia y retornó a su función ovárica normal después del tratamiento (17).

La utilización de terapia con análogos empleados de forma continua durante estos últimos diez años, ha permitido observar un porcentaje de recuperación de la función ovárica que oscila entre un 86 % y 96% (18). Las pacientes evaluadas en este estudio fueron sometidas a combinaciones de diversos fármacos, dentro de los que se encontraban agentes quimioterápicos que afectan la función ovárica, lo que pudo ser observado por la respuesta observada en el análisis de los resultados obtenidos a partir de los indicadores en seguimiento; durante el cumplimiento del análogo se descartó falla ovárica precoz, aunque debido al corto tiempo de seguimiento en el que se llevó a cabo este estudio, no se pudo establecer la recuperación completa de la función ovárica posterior a la culminación de tratamiento.

CONCLUSIONES

La evaluación de los indicadores seleccionados para control de falla ovárica prematura secundaria a quimioterapia, durante el cumplimiento del aGnRH, permitió establecer en el período de estudio de 9 meses que el comportamiento resultante fue el esperado para el efecto del análogo, pues en primer lugar, se logró que las pacientes no presentaran sangrado uterino anormal (menorragia), siendo especialmente vigilados los períodos de trombocitopenia posteriores a quimioterapia; este control se alcanzó generando en forma directa amenorrea en las pacientes debido al bloqueo hormonal obtenido.

De igual manera la segunda respuesta esperada, es el bloqueo hormonal, que se traduce en el mantenimiento de las concentraciones de FSH medidas trimestralmente (< 25 mUI/mL), que además nos permitió descartar la presencia de una falla ovárica precoz.

Por otra parte, los estudios ecosonográficos, reflejan que el uso de los aGnRH en consonancia con el efecto de la quimioterapia y la alteración del ciclo hormonal, generan un alto en el desarrollo ovárico, cuantificado en el volumen de los mismos y en la preservación del número de folículos antrales, los cuales, revelaron en este estudio, que tienden a mantenerse invariables, lo que hace posible inferir el hecho de contar con una reserva folicular capaz de responder a la futura recuperación de la función ovárica regular.

Cuando se registra lo referente a la incidencia de embarazos durante el período en estudio, se revela la ausencia de dicho indicador en todas las pacientes de la muestra, comprobándose nuevamente la detención efectiva de la actividad del eje neuroendocrino como acción del aGnRH.

Al hacer referencia a los efectos secundarios generados por el uso del análogo, se observa que son escasos y con una baja frecuencia de presentación; entre estos, los síntomas vasomotores (calorones) resultan de fácil manejo con terapia *add back* o con terapias no hormonales y se pudo observar su incidencia en mujeres en el rango de mayor edad. Esto parece asegurarnos en cierto modo, la baja probabilidad de complicaciones en la terapia con aGnRH y como el manejo ideal para pacientes en etapas tempranas de la adolescencia con malignidades hematológicas, sin descartar las características individuales de las mismas.

RECOMENDACIONES

Establecer un protocolo formal para protección ovárica en el servicio de hematología del HUC, como una opción a ofrecer a las pacientes desde el inicio de su diagnóstico.

El presente estudio pudiera ser considerado como insumo para concretar la dinámica del protocolo que incluiría:

Mantener en las pacientes evaluadas los controles semestrales ecosonográficos para valorar el comportamiento del indicador volumen ovárico y número de folículos antrales, comprobando de esta manera si al culminar la terapia se recupera la normalidad de dichos parámetros.

Controlar como marcador hormonal FSH trimestral, en vista de la facilidad de toma de la muestra y procesamiento gratuito de la muestra en el centro y de su importante valor como indicador de reserva ovárica desde el punto de vista hormonal.

Mantener el estrecho recurso de evaluación dirigida de estas pacientes con el servicio de ginecología del HUC, para vigilar efectos secundarios, complicaciones y aspectos relacionados al manejo ginecológico específico.

Mantener el suministro de los aGnRH por la sala de quimioterapia del Servicio de Hematología y procurar el manejo de los mismos bajo la supervisión del personal del servicio, favoreciendo así un mejor control de las pacientes y evitando complicaciones inherentes a la búsqueda del fármaco.

Tomar las medidas preventivas para minimizar efectos secundarios del uso de análogos ya descritos

(uso de calcio y vitamina D) y al finalizar terapia es recomendable la realización de estudio de densitometría ósea.

REFERENCIAS

1. Neyro Bilbao JL, Elorriaga García MA. Concepto, epidemiología, clínica y diagnóstico de fallo ovárico prematuro. En: Callejo Olmos J, Busquets Casso M, Cabero Riera C, Carreras Albiol O, Carrecas Collado R, Cerrillo Martínez R, Checa Vizcaíno MA, Elorriaga García MA, Espinós Gómez JJ, Fábregues Gasol F, Graña Barcia M, Herrero García J, Laila Vicens JM, Landeras Gutierrez J, Martínez Romero MC, Monera Olivella M, Navarro Sánchez E, Neyro Bilbao JL, Peñarrubia Alonso J, Requena Miranda A, Salvador Alarcón Cristina, Santamaría Costa X, Tur Padró R, Valdes Martinez O, editores. Fallo Ovárico Prematuro. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.p.13-21.
2. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ, Young RC. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Inter Med.* 1980; 93:109-114.
3. Stillman RJ, Schiff I, Schinfeld J. Reproductive and gonadal function in the female after therapy for childhood malignancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37:385-393.
4. Nicosia S, Matus- Ridley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer.* 1985;55:2364-2372.
5. Morita Y, PerezGI, Paris F, Miranda SR, Ehleiter D, Haimovitz-Friedman A, et al. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med.* 2000;6:1109-1114.
6. Perez GI, Maravei DV, Trbovich AM, Cidlowski JA, Tilly JL, Hughes FM. Identification of potassium-dependent and-independent components of the apoptotic machinery in mouse ovarian germ cells and granulosa cells. *Biol Reprod.* 2000;63:1358-1369.
7. Peñarrubia J, Balasch J, Fábregues F, Carmona F, Casamitjana R, Moreno V, et al. Day 5 inhibin B serum concentrations as a predictors of assisted reproductive technology outcome in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonist- gonadotrophin treatment. *Hum Reprod.* 2000;15:1499-1504.
8. Himelstein-Braw R, Peter H, Faber M. Morphological study of the ovaries of leukaemic children. *Br J Cancer.* 1978;38: 82-87.
9. Jayaprakasan K, Hilwah N, Kendal NR, Hopkinson JF, Campbell BK, Jhonson IR, et al. Does 3D ultrasound offer any advantage in the pretreatment assessment of ovarian reserve and prediction of outcome after assisted reproduction treatment? *Hum Reprod.* 2007;22:1932-1941.
10. Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston RM. Measurement of ovarian volumen by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod.* 1997;12:294-297.
11. Center for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics Infertility. En: www.cdc.gov/mchs/fastars/fertile.htm. Accessed September 12,2007.
12. Cortiñas P, Sánchez J. Uso de análogos de GnRH en protección ovárica durante el tratamiento médico oncológico. En: Coritñas P, Karame A, Levy A, Pizzi R, editores. Análogos de GnRH en patología ginecológica benigna: I Consenso Nacional. Editorial Soluciones publicitarias TG, Caracas. 2008.p.81-88.
13. Bajares M, Pizzi R. Efectos adverso de los análogos de GnRH y terapia add back. En: Coritñas P, Karame A, Levy A, Pizzi R, editores. Análogos de GnRH en patología ginecológica benigna: I Consenso Nacional. Editorial Soluciones publicitarias TG, Caracas. 2008.p.105-112
14. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol.* 1999;150:245-254.
15. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod.* 2004;19:1612-1617.
16. Kim SS, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Ting A, et al. Use of hormonal protection for chemotherapy induced gonadotoxicity. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;4:740-752.
17. Burgos-Briceño L, Gimon RV, Pizzi R, Passariello R, Angeli-Greaves M, Schally V. Protection of ovarian function by an LHRH agonist in fertile woman receiving chemotherapy for Hodgkin's disease: A case report. *Fertil Steril.* 1992;5:351-353.
18. Cortiñas de Sanchez P. Preservación de fertilidad con análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias(GnRH) en pacientes sometidas a tratamiento médico oncológico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2011;71(1):34-38.