



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL AMIGO DEL NIÑO Y DE LA MADRE**

**PROTECCIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA CON ANÁLOGOS DE GnRH
EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO TRATADAS
CON CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA. Un estudio piloto**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A:

DRA. DÁMARIS ALEJANDRA ORTIZ NÚÑEZ

ASESORES:

**DR. JESÚS SÁNCHEZ CARRASCO
DR. ANTONIO AVIÑA ZUBIETA
DRA. GRISELDA GALINDO RODRÍGUEZ**



2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

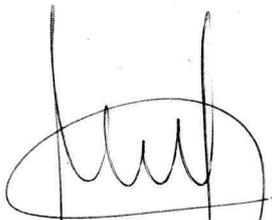


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



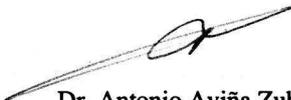
Dr. Roberto Lemus Rocha.

Jefe de Educación e Investigación Médica.



Dr. Jesús Sánchez Carrasco

Médico Adscrito al servicio de
Biología de la reproducción del Hospital
Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN La Raza.



Dr. Antonio Aviña Zubieta.

Médico Adscrito, Departamento de Reumatología y
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.



Dra. Griselda Galindo Rodríguez.

Médico Adscrito, al Departamento de Reumatología.
Hospital de especialidades Centro Médico La Raza.

Dra. Dámaris Alejandra Ortiz Núñez.

Médico Residente del 4° año de la especialidad
De Ginecología y Obstetricia.

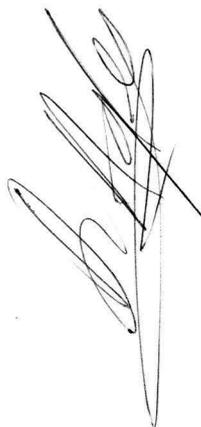
HGO No.3 CMN La Raza.

Número de registro oficial 99-692-0040.



SIN
DIA

CIÓN
RADO



ÍNDICE

RESUMEN.	i
INTRODUCCIÓN.	1
MATERIAL Y MÉTODOS.	4
RESULTADOS.	6
DISCUSIÓN.	7
CONCLUSIONES.	10
BIBLIOGRAFÍA.	11

PALABRAS CLAVE. Protección gonadal, análogos de GnRH, Lupus eritematoso sistémico, ciclofosfamida.

KEY WORDS: Gonadal protection, GnRH analogue, Systemic lupus erythematosus, cyclophosphamide.

RESUMEN.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune compleja con afección multiorgánica. En pacientes con LES la función gonadal puede afectarse por medicamentos utilizados para su tratamiento como la ciclofosfamida. Estudios en animales con análogos de GnRH (aGnRH) han disminuido el riesgo de desarrollar falla ovárica prematura. **Objetivo:** Determinar si el tratamiento con análogos de GnRH (aGnRH) confiere protección gonadal a pacientes con LES tratadas con pulsos de ciclofosfamida intravenosa (CFIV). **Material y métodos:** Se incluyeron mujeres, con edad entre 16 y 35 años, con diagnóstico de LES según los criterios de ARA, tratadas con CFIV para el manejo de las manifestaciones de LES en un mínimo de 6 meses, sin datos clínicos o serológicos de falla ovárica prematura a su ingreso y consentimiento escrito para participar en el estudio. Estas pacientes se asignaron a uno de dos grupos: Grupo 1 (casos) se le administró aGnRH cada 28 días durante un mínimo de 6 meses, según la actividad lúpica. El grupo 2 se tomó como control. A ambos grupos se les realizaron al inicio del estudio mediciones hormonales con evaluación clínica y paraclínica basal y mensual durante el seguimiento. Al finalizar el tratamiento con CFIV se realizó una prueba de reserva ovárica en ambos grupos para determinar la posibilidad futura de fertilidad. Se utilizó estadística no paramétrica, U de Mann-Witney, prueba de Chi cuadrada y el paquete SPSS versión 10.0 para windows. **Resultados:** Se incluyeron 17 pacientes: 9 en el grupo de casos y 7 en el grupo control. En cuanto a características clínicas ambos grupos fueron homogéneos. Los valores hormonales al inicio del estudio se encontraron dentro de parámetros normales en ambos grupos. El grupo de casos recibió una media de 10.29 (± 4.11) pulsos de ciclofosfamida y 9.67 (± 5.12) dosis de aGnRH. El grupo control recibió 15.20 (± 4.09)

pulsos de ciclofosfamida (NS). No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a baja reserva ovárica entre casos y controles (44% vs 43%; $p=0.6$).

Conclusión: En este estudio los aGnRH no fueron efectivos para proteger la función ovárica en pacientes con LES bajo tratamiento con CFIV. Son necesarios estudios con series más grandes de pacientes, con capacidad fértil demostrada al inicio de la investigación y con mayor riesgo de desarrollar falla ovárica para confirmar la utilidad de los aGnRH en la protección gonadal de pacientes tratadas con CFIV.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune compleja con afección multiorgánica. La incidencia de la enfermedad es de 1 por 700 habitantes, siendo mayor en raza negra e hispana. Afecta principalmente a mujeres en edad fértil con una proporción mujer a hombre de 9:1 ¹⁻³.

La causa de LES no se conoce con precisión, sin embargo se han involucrado factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales, aunque es muy probable que la combinación de varios de estos factores participen en el inicio y perpetuidad de esta enfermedad ¹.

En pacientes con LES la función gonadal puede ser afectada por múltiples causas dentro de las cuales encontramos la anovulación de la adolescencia, disfunción del eje hipotálamo-hipofisis-ovario y tiroides, actividad de la enfermedad, autoinmunidad, y los medicamentos para su tratamiento, como son: antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides e inmunomoduladores, de los cuales el más frecuentemente utilizado es la ciclofosfamida ⁴⁻⁶.

La ciclofosfamida es un agente alquilante que actúa a través de los metabolitos activos del 4- hidroxiciclofosfamida uniéndose al DNA celular y probablemente a otras macromoléculas intracelulares, causando un bloqueo de la fase G2 del ciclo celular, por lo cual tiene un profundo efecto sobre la células en división rápida. Su vida media es de 6-7 horas y alcanza su máxima concentración en sangre a la hora.

La toxicidad ovárica es un factor considerable en la mujeres premenopáusicas tratadas con ciclofosfamida ya que puede causar: infertilidad, estado menopáusico prematuro y riesgo importante de osteoporosis ⁷.

En ciertos tejidos como la médula ósea, intestino y timo el daño citotóxico inducido es reversible; sin embargo, en el ovario este daño aparenta ser progresivo e irreversible, pues el número de células es reducido y limitado desde la vida fetal y no puede ser regenerado

5-9

El daño ovárico consiste en citotoxicidad de las células de la granulosa, disminuyendo el número de folículos y cuerpo lúteo ocasionando disminución de los niveles de estrógenos generado por retroalimentación negativa, elevando los niveles de gonadotropinas hipofisarias provocando el reclutamiento de nuevos folículos ováricos los cuales se exponen nuevamente al efecto citotóxico de la ciclofosfamida causando un círculo vicioso de destrucción folicular el cual es directamente proporcional a la edad de la paciente, la dosis y tiempo de exposición al medicamento. Por otra parte la ciclofosfamida y sus metabolitos también pueden afectar las proteínas y enzimas envueltas en la síntesis y secreción de esteroides. Debido a estas alteraciones, la falla ovárica prematura (FOP) es una secuela común en pacientes con terapia a base de ciclofosfamida intravenosa (CFIV)

8-11

En pacientes con nefritis lúpica la presencia de FOP se ha demostrado en la mitad de las pacientes que fueron sometidas a pulsos de CFIV afectando al 100% de las mujeres mayores de 30 años, 50% de las pacientes entre 20-30 años y solo al 13% de las mujeres menores de 20 años. Otros autores han reportado un alto índice de amenorrea (71%) en pacientes tratados con ciclofosfamida vía oral, en comparación con la terapia endovenosa (45%)^{4,5}.

Estudios previos en modelos animales han demostrado que la aplicación mensual de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (a-GnRH) en pacientes bajo tratamiento con ciclofosfamida induce un ambiente hormonal prepuberal el cual disminuye

el riesgo de presentar falla ovárica prematura, pues al aplicar aGnRH se produce una supresión de los receptores de GnRH en ovario lo cual condiciona una atresia de los folículos previamente maduros y por otra parte disminuye el reclutamiento folicular disminuyendo la exposición folicular a la ciclofosfamida (FOP)^{5,10,11}.

Actualmente los índices de supervivencia en pacientes jóvenes en tratamiento con quimioterapia (pacientes con linfomas, transplantados, y con enfermedades autoinmunes), han aumentado. La necesidad de protección en contra de la infertilidad secundaria a la quimioterapia, es hoy una prioridad.

El propósito del presente estudio fue determinar si el tratamiento con análogos de GnRH confiere protección gonadal a las pacientes portadoras de LES tratadas con pulsos de ciclofosfamida intravenosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de Estudio: se efectuó un ensayo clínico ciego y controlado, en los servicios de Reumatología del Hospital de Especialidades y Biología de la Reproducción Humana del Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del Centro Médico La Raza. Los criterios de inclusión fueron: pacientes femeninos, con edad entre 16 y 35 años, diagnóstico establecido de LES de acuerdo a los criterios de la American Rheumatism Association ¹², que necesitaron por lo menos 6 meses de tratamiento con CFIV para el manejo de las manifestaciones de LES, sin datos clínicos o serológicos de FOP a su ingreso y consentimiento escrito para participar en el estudio. No se incluyeron pacientes con diagnóstico de neoplasia al momento del estudio, alergia conocida a la ciclofosfamida o al análogo GnRH, pacientes con por lo menos tres pulsos de CFIV o vía oral previa, pacientes menopáusicas, con histerectomía u ooforectomía uni o bilateral.

Protocolo de Estudio: a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se asignaron mediante tablas aleatorias a uno de dos grupos. Grupo 1 (casos) se le administró análogo de GnRH cada 28 días durante 6 meses mínimo, según la actividad lúpica. El grupo 2 se tomó como control. A ambos grupos se les realizó al inicio del estudio, mediciones séricas de FSH, LH y estradiol. El seguimiento incluyó: evaluación clínica y paraclínica basal y mensual durante todo el estudio. Al finalizar el tratamiento con pulsos de ciclofosfamida, se realizó una prueba de reserva ovárica en ambos grupos para determinar la posibilidad futura de fertilidad.

Evaluación de la reserva ovárica: La prueba utilizada para determinar la reserva ovárica fue administrando citrato de clomifeno 100 mg/ día por 5 días consecutivos, iniciando el

día 5 del ciclo menstrual. Las mediciones séricas de FSH, LH, estradiol y progesterona se realizaron en el día 2-3 (temprana) y en el día 9-11 (tardía) de la fase folicular. Se consideró baja reserva ovárica una FSH > 10 mUI/mL en la medición temprana o FSH >12 mUI/mL en la medición tardía¹³ o la suma de FSH en la medición temprana y tardía >26 mUI/mL¹⁴. Análisis estadístico: se utilizó estadística no paramétrica, para diferencias entre medias se usó la U de Mann-Witney. La diferencia entre proporciones se comparó mediante la prueba de Chi cuadrada o bien la prueba exacta de Fisher. Se usó el paquete SPSS versión 10.0 para windows.

RESULTADOS.

Las características clínicas por grupo se describen en la tabla 1, donde se observa que la edad fue discretamente mayor en el grupo de casos y el número de pulsos de ciclofosfamida menor, en relación al grupo control, sin diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a los niveles basales de hormonas, es decir, al inicio del estudio, se encontraron dentro de parámetros normales en ambos grupos.

En la tabla 2 y 3 se muestran los resultados de la prueba de reserva ovárica realizada en ambos grupos al término del tratamiento con pulsos de CFIV. No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a baja reserva ovárica entre casos y controles (44% versus 43%; $p= 0.6$).

DISCUSIÓN

Actualmente la supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) se ha incrementado. Con la morbilidad disminuida y mayor esperanza de vida de estos pacientes, el daño gonadal posterior a la quimioterapia con ciclofosfamida se ha vuelto una preocupación mayor ⁴.

El presente estudio trató de determinar la protección gonadal con la administración de análogos de GnRH en pacientes con LES bajo tratamiento a base de ciclofosfamida. Es bien conocido que el grado de toxicidad gonadal dependerá de la edad de la paciente, dosis y tiempo de exposición al fármaco. Estudios previos reportan una toxicidad ovárica del 100% para pacientes mayores a 30 años, 50% para pacientes entre 20-30 años y del 13% en mujeres menores de 20 años ⁵.

En este estudio la toxicidad gonadal fue del 43.8% para una edad promedio de 22 años lo cual corresponde a lo descrito en la literatura ^{4,5,7,8}. El análisis por grupo reflejó baja reserva ovárica en el 44.4% para el grupo de casos y en el 42.9% para el grupo control.

El número promedio de pulsos de ciclofosfamida fue de 10.29 lo que puede explicar el alto índice de toxicidad gonadal en ambos grupos, pues los estudios descritos por Mcdermontt ¹¹, demuestran que el grado de toxicidad gonadal aumenta después del sexto mes de tratamiento con ciclofosfamida, pudiendo ser irreversible ^{5,9,12}, sin embargo en pacientes con LES la función gonadal puede verse afectada por múltiples causas como anovulación de la adolescencia, actividad de la enfermedad y autoinmunidad; variables que no fueron estudiadas en el presente ensayo ^{4,5,6}.

Los niveles de FSH , LH, estrógenos y progesterona al principio del estudio fueron normales en todas las pacientes lo que demuestra de manera indirecta su adecuado potencial de fertilidad ⁴ .

En cuanto a las pruebas de reserva ovárica realizadas a las pacientes al término del tratamiento con ciclofosfamida, los niveles de FSH precitrato fueron normales en el 88.9% de los casos tratados con análogo de GnRH y de 71.4% para los casos control, con un total acumulado de 81.3%. Estos resultados representaron una aparente eficacia de los análogos de GnRH en la prevención de la toxicidad gonadal, sin embargo al administrar citrato de clomifeno, la reserva ovárica fue normal en el 55.6 % de los casos con análogo de GnRH y en 57.1 % para el grupo de casos, con un total acumulado de 56.3%, sin diferencia estadísticamente significativa, por lo que en este estudio no se puede establecer que los análogos de GnRH confieran protección gonadal a las pacientes con LES, en tratamiento con ciclofosfamida.

La posibilidad de administrar un tratamiento adyuvante que pueda limitar el daño gonadal causado por la ciclofosfamida resulta atractivo. La supuesta protección gonadal conferida por los análogos de GnRH en modelos animales no se ha corroborado en modelos humanos , como en este estudio, y una de las hipótesis consiste en que el ovario humano tiene menor cantidad de receptores de GnRH y muy probablemente no presente la misma respuesta en comparación a los modelos animales. Otros estudios realizados por Montz et.al. corroboran la ineficacia de los aGnRH para conferir protección gonadal a las pacientes bajo quimioterapia y ponen en juego otros factores determinantes del daño gonadal como pueden ser factores genéticos, resistencia a la apoptosis y a la quimioterapia y factores de crecimiento angiogénicos ^{5,12} .

Ante estos resultados este estudio no demuestra que los análogos de GnRH confieran protección gonadal en pacientes jóvenes portadoras de LES tratadas con ciclofosfamida.

Se requieren estudios con series más grandes de pacientes las cuales tengan mayor riesgo de desarrollar falla ovárica para confirmar la utilidad de los análogos de GnRH en la protección gonadal en pacientes tratadas con ciclofosfamida.

CONCLUSIONES.

En este estudio los análogos de GnRH no fueron efectivos para proteger la función ovárica en pacientes con LES bajo tratamiento con ciclofosfamida intravenosa, sin embargo, este estudio manejó una muestra reducida de pacientes, en las cuales no se evaluó al inicio del estudio su capacidad fértil y cuya edad promedio fue de 22 años; por lo que se requieren de series más grandes de pacientes, con capacidad fértil conservada al inicio de la investigación con mayor riesgo de desarrollar falla ovárica, para confirmar la utilidad de los análogos de GnRH en la protección gonadal en pacientes tratadas con ciclofosfamida. Tampoco se analizaron otros factores como son: factores genéticos, dosis de la droga y duración del tratamiento los cuales pueden modificar la capacidad protectora de los aGnRH sobre la función gonadal.

Por lo tanto, la supuesta protección gonadal conferida por los análogos de GnRH está sujeta aún a futuras investigaciones, donde también se evalúen otros factores condicionantes de la falla ovárica.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Kotzin BL; Sistemic lupus erythematosus. *Cell*. 1996; 35: 303-306.
2. Klippel JH; Systemic lupus erythematosus: Demographics, prognosis and autcome. *J Rheum*. 1997; (Suppl 48), 24:67-71.
3. Siegel M, Loe SL; The epidemiology of sistemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum*. 1973; 3: 1-9.
4. Silva CA, Leal MM, Leone C, Simone VP, Takiuti AD, Saito MI, Kiss MH; Gonadal function in adolescente and young womenwith juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002; 11: 419-425.
5. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus*. 2000; 9: 401-405.
6. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD; Systemic Lupus Erythematosus: Emerging concepts. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 940-950.
7. González MR, Gómez JJ, Merino R, Ciruelo E, Gómez FJ, Muley R, García J, Pinillos V, Rodríguez V; Menstrual disorders in girls with systemic lupus erythematosus treated with cyclophosphamide. *Br J Rheum*. 1995; 34: 737-741.
8. Ataya KM, Valeriote FA, Ramahi-Ataya AJ; Effect of cyclophosphamide on the immature rat ovary. *Cancer Res*. 1989; 49: 1660-1664.

9. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE; Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 366-369.
10. Glode LM, Robinson J, Gould SF; Protection from cyclophosphamide induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet.* 1981; 23: 1132-1134.
11. McDermott EM, Powell RJ; Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55: 224-229.
12. Cohen A, Reynolds W, Franklin E, Kulka J, Ropes M, Shulman L, Wallace S; Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis.* 1971; 21: 643-648.
13. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ; Prognostic assesment of female fecundity. *Lancet.* 1987; 19: 645-647.
14. Gordon J, Speroff L: *Handbook for clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 1st edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Tabla1. Características clínicas por grupo de estudio.

Características	Casos n= 9	Controles n= 7	valor p
Edad (\pm DE)			
T. evolución de LES (meses)	28 (\pm 36)	17 ((\pm 13)	NS
Pulsos de CFIV	10 (\pm 4)	15 (\pm 4)	NS
No. Criterios de LES	4.8	5.2	NS
FSH (mUI/ml)	5.58 (2.68)	3.57(1.69)	NS
LH (mUI/ml)	3.43(1.33)	6.57 (3.16)	NS
Estradiol (pg/mL)	53.56 (35.16)	159.75 (128.92)	
Progesterona (ng/mL)	4.23 (5.36)	18.42 (9.39)	NS

Tabla 2. Prueba de reserva ovárica en grupo de casos.

No.	FSH precitrato. Día 3 del ciclo. mUI/mL	FSH postcitrato. Día 10 del ciclo. mUI/mL	FSH total (Suma de los 2 valores previos). mUI/mL	Reserva ovárica
1	8.9	4.0	12.9	Regular
2	1.6	1.5	3.1	Buena
3	5.6	20.1	25.7	Baja
4	8.1	5.0	13.1	Regular
5	7.2	12.4	19.6	Regular
6	9.6	19.5	29.1	Baja
7	10.4	24.5	34.9	Baja
8	5.3	3.5	8.8	Buena
9	73.0	36.0	109	Baja

Tabla 3. Prueba de reserva ovárica en grupo control.

No.	FSH precitrato. Día 3 del ciclo. mUI/mL.	FSH postcitrato. Día 10 del ciclo. mUI/mL.	FSH total (Suma de los dos valores anteriores) mUI/mL.	Reserva ovárica.
1	7.9	5.5	13.4	Regular.
2	9.6	9.0	18.6	Regular
3	17.2	27.7	44.9	Baja
4	10.6	4.0	14.6	Regular
5	8.0	26.7	34.7	Baja
6	22.2	22.4	44.6	Baja
7	2.7	4.8	7.5	Buena