

Reserva ovárica y falla ovárica prematura en niñas y adolescentes postrasplante de progenitores hematopoyéticos

Ovarian reserve and premature ovarian failure in girls and adolescents after hematopoietic stem cell transplantation

Claudia Paris^{a,b}, Ana Zepeda^c, Mónica Muñoz^d, Adela Camus^e, Paula Catalán^f, Cristián Sotomayor^g, Rosario Luengo^h, Carolina Schulin-Zeuthem^e, Mariela Briebaⁱ, Patricia Romero^d

^aUnidad de Oncología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile

^bInstituto de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile

^cTecnóloga Médica, Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso y Centro Interdisciplinario de Investigación en Salud Territorial (CIISTE). Valparaíso, Chile

^dUnidad de Ginecología Infantil, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile

^eUnidad de Ginecología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

^fUnidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile. Sección de Hemato-Oncología Pediátrica. División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^gUnidad de Oncología, Hospital Roberto del Río. Santiago, Chile

^hEnfermera Universitaria. Escuela de Enfermería, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

ⁱUnidad de Radiología, Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

Recibido: 18 de febrero de 2021; Aceptado: 15 de junio de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La disminución de la reserva y la falla ováricas prematura en sobrevivientes de cáncer infantil, son unos de los efectos tardíos que más impactan en la calidad de vida en la adultez.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Muestra la realidad en un país latinoamericano. El 100% y el 72% de las pacientes presentaron una disminución prematura de la reserva y falla ovárica post TPH respectivamente, siendo prioritaria la intervención precoz para el reemplazo hormonal.

Resumen

El aumento de la sobrevida de niñas y adolescentes después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha permitido conocer los efectos tardíos de esta terapia. **Objetivo:** medir la reserva y la falla ováricas prematura después de un TPH. **Pacientes y Método:** estudio descriptivo, transversal de niñas y adolescentes trasplantadas entre 1999-2011. Se realizó examen ginecológico, exámenes hormonales y ecotomografía ginecológica transabdominal, y se consignó desarrollo puberal pre TPH. Se registraron los siguientes datos de la ficha clínica: patología de base, tipo de acondicionamiento, uso de radioterapia en el acondicionamiento, edad al momento del TPH y haber tenido o tener enfer-

Palabras clave:

Falla Ovárica
Prematura;
Trasplante de
Progenitores
Hematopoyéticos;
Reserva Ovárica;
Fertilidad;
Pediatría

medad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica. Los exámenes hormonales incluyeron hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol, prolactina (PRL), hormona tiroestimulante (TSH), tiroxina libre, testosterona total, proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y hormona antimülleriana (AMH). Análisis estadístico: chi cuadrado y exacto de Fisher con $P < 0,05$. Resultados fueron expresados como mediana (rango). **Resultados:** Se evaluaron 41 pacientes, edad al momento del TPH de 6,8 años (1,5-14,1) y 14,8 años (rango: 4-25,4) al momento de la evaluación. El 93% de las pacientes trasplantadas tenían patologías oncológicas y recibieron regímenes de acondicionamiento mieloablativos. Todas mostraron una reserva ovárica disminuida. El 72% de las pacientes presentaron una falla ovárica prematura (FOP). **Conclusiones:** Todas las pacientes estudiadas tenían una reserva ovárica disminuida y la mayoría de ellas una alta prevalencia de FOP. Es indispensable una evaluación ginecológica antes del TPH y un seguimiento posterior para monitorización hormonal e inicio del reemplazo hormonal.

Abstract

The increased survival of children and adolescents after Stem Cell Transplantation (SCT) has allowed us to gain a better understanding of the late effects that this procedure might have. **Objective:** to measure ovarian function and reserve after SCT. **Patients and Method:** A descriptive, observational, and cross-sectional study of girls and adolescents with SCT between 1999 and 2011. External gynecologic examination, hormone tests, and abdominal gynecologic ultrasound were performed, observing pubertal development pre-SCT. The following data from the clinical record were recorded: baseline pathology, type of conditioning, use of radiotherapy in conditioning, age at the time of SCT, and history of acute or chronic graft-versus-host disease (GVHD). Hormonal tests included follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol, prolactin (PRL), thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine, total testosterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), and anti-Müllerian hormone (AMH). Statistical analysis included the chi-square or Fisher's Exact test with a p-value < 0.05. **Results:** 41 patients were evaluated. The median age at the time of SCT was 6.8 years (1.5-14.1) and the median age at evaluation was 14.8 years (range: 4-25.4 years). 93% of the transplants were in patients with oncological disease and with myeloablative conditioning regimens. All patients presented decreased ovarian reserve, and 72% showed Premature Ovarian Failure (POF). **Conclusions:** All patients had decreased ovarian reserve and most of them had a high prevalence of POF. Before SCT, a gynecological evaluation and subsequent follow-up for hormone monitoring and initiation of hormone replacement are essential.

Keywords:

Premature Ovarian Failure;
Stem Cell Transplantation;
Late Effects;
Fertility;
Pediatric

Introducción

En el año 1999 se inicia el programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) pediátrico en el sistema de salud público chileno; la mayoría de los TPH se han realizado a pacientes con cáncer y se reporta una sobrevida global de 62% a 5 años^{1,2}. El aumento sistemático de la sobrevida de pacientes trasplantadas, con o sin cáncer nos ha enfrentado a los efectos tardíos de esta terapia^{3,4}. El tratamiento pre TPH y el acondicionamiento para TPH requieren muchas veces de la administración de altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia. Estas terapias se asocian a una disminución de la reserva ovárica y a una falla ovárica prematura (FOP) y, como consecuencia, a trastornos endocrinos e infertilidad en hasta el 85% de las pacientes^{2,4-7}. La reserva ovárica depende de la cantidad y calidad de los folículos antrales, la cual disminuye en forma fisiológica de manera previsible durante la vida^{7,8}. La hormona antimülleriana (AMH) es un marcador de reserva ová-

rica ya que sus niveles se correlacionan con la dotación de los folículos primordiales⁹.

La FOP post TPH desencadena infertilidad y menopausia¹⁰, y su diagnóstico temprano permitiría hacer un tratamiento oportuno con sustitución hormonal. En la literatura científica latinoamericana no se ha reportado hasta ahora una evaluación de la reserva ovárica y FOP post TPH. El objetivo de este estudio fue evaluar la reserva ovárica y la prevalencia de FOP en niñas y adolescentes post TPH, en una cohorte de un hospital público pediátrico de referencia nacional para TPH.

Pacientes y Método

Estudio descriptivo, observacional y transversal realizado entre febrero 2013 y enero 2015. Se invitó a participar a todas las pacientes de sexo femenino que recibieron un TPH en el Hospital Luis Calvo Macken-

na entre 1999 y 2011. El estudio fue aprobado por el comité de ética científico pediátrico correspondiente.

Población y muestra

Se incluyeron al total de las pacientes vivas y en seguimiento al momento de la evaluación, en remisión de su patología de base y con un solo TPH. Criterio de inclusión fue tener al menos un ovario y no haber recibido tratamiento con corticoides en los últimos 3 meses.

Aún cuando la muestra no es aleatoria, se calculó un tamaño muestral para la estimación de la proporción de la ROD o la FOP post TPH. Se observó que 43 pacientes eran suficiente para un Intervalo de Confianza del 95% (IC95), con una precisión de 5 unidades porcentuales para la hipótesis de una frecuencia poblacional de alrededor del 80%, acorde con lo descrito en la literatura¹¹. Este cálculo incluía un porcentaje de reposiciones del 10% como para prevenir pérdida de sujetos por cualquier causa.

Procedimientos

Inicialmente, se hizo una revisión de antecedentes de la ficha clínica y luego se citaron a las pacientes que aceptaron participar en el estudio, quienes firmaron el consentimiento informado para que se les realizara la evaluación con examen físico y ginecológico externo o interno en las pacientes con inicio de actividad sexual. Se les citó para toma de muestra de un estudio hormonal y para ecotomografía ginecológica abdominal.

Desde la ficha clínica se registraron los siguientes datos: patología de base, tipo de acondicionamiento, uso de radioterapia en el acondicionamiento, edad al momento del TPH y haber tenido o tener enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica.

En la evaluación clínica se determinó edad al ingreso al estudio, estado nutricional por índice de masa corporal, desarrollo puberal según Tanner¹², edad de la menarquia, ciclos menstruales, embarazos, abortos y uso de terapia de reemplazo hormonal o anticoncepción.

Se midieron los niveles de las siguientes hormonas: hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol, prolactina (PRL), hormona tiroestimulante (TSH), tiroxina libre, testosterona total, proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y hormona antimülleriana (AMH). En las pacientes con menstruaciones regulares, la muestra fue tomada entre el día 3 al 5 del ciclo, contando el primer día de la menstruación como el día uno del ciclo. Si la paciente estaba en amenorrea o era pre-menárquica la muestra fue tomada en cualquier momento. Si usaba anticonceptivo oral, se suspendió por 30 días antes de tomar la muestra. Si recibía tratamiento hormonal de sustitución, se suspendió el tratamiento por 5 a 7 días

antes de tomar la muestra. El ayuno fue de 8 horas y la muestra fue tomada antes de las 9 AM. Las muestras fueron procesadas en 2 laboratorios. En el laboratorio del hospital se procesaron TSH y T4L. En un laboratorio externo y acreditado se procesaron las siguientes hormonas: FSH, LH, estradiol, PRL, testosterona total, SHBG y AMH, mediante el método de inmunoensayo enzimático (ELISA), el cual tenía una sensibilidad de 0,1 ng/ml, KIT (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA).

Las ecografías fueron realizadas por tres operadores con experiencia pediátrica, según el siguiente protocolo pre establecido: se utilizó un ecógrafo Phillips (ATL) 5000 con transductor convexo (5HZ) y lineal (12HZ), usando la ventana supra pélvica tanto en las pacientes prepúberales y post puberales. El útero fue medido según su eje longitudinal y transversal (cm), y luego se midió el eje anteroposterior (cm) a nivel del cuerpo y del cuello, don lo cual se calculó el índice entre las mediciones. Además, se midió la línea endometrial (mm). El útero puberal se definió de forma piriforme donde el cuerpo es más grande que el cuello, con una relación 3:1. El útero prepupal se definió con una morfología tubular con una relación de 1:1.

Por otra parte, en los ovarios se midieron, en cm, los ejes longitudinales (L), transversal (T) y anteroposterior (AP). El volumen (V) se calculó con la siguiente fórmula:

$$V = ([L \times T \times AP] \div 0,52) \text{ cm}^3$$

El número total de folículos antrales fueron contabilizados siguiendo un orden desde el polo superior del ovario al polo inferior. Además, se midió la longitud del eje mayor (mm), y se clasificaron en mayores o menores de 10mm.

En las pacientes post menárquicas y con ciclos menstruales regulares, el estudio ecográfico fue efectuado en la fase folicular temprana, entre los días 1 al 5 del ciclo. En las pacientes pre-menárquicas, con amenorrea o en terapia de reemplazo hormonal se realizó al momento de la evaluación clínica¹³.

Definiciones de variables

Falla ovárica prematura: pacientes con menarquia, que presenten amenorrea de 4 meses o más, antes de los 40 años (al momento de la evaluación para las participantes de este estudio) con FSH mayor a 25 mUI/L y estradiol menor a 20 pg/ml¹⁴. En este grupo se incluyen también a las pacientes con falla ovárica primaria que presentaron ausencia de desarrollo puberal espontáneo a los 13 años con amenorrea primaria asociada a FSH mayor a 25 mUI/L.

Amenorrea primaria se definió como la ausencia de menarquia después de los 13 años sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios, o después de los 15 años

con desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Dentro de esta definición también se consideraron aquellas pacientes sin menarquia después de 3 a 5 años de su telarquia¹⁵. Amenorrea secundaria se definió como la ausencia de ciclos menstruales en 3 meses^{15,16}.

Reserva ovárica disminuida (ROD): el parámetro prioritario fue la AMH, para pacientes post puberales esta debía ser menor 0,7 ng/ml. Secundariamente se evaluó el conteo de folículos antrales, el cual debía ser menor a 6 y con un diámetro menor de 10 mm en 2 dimensiones, con un volumen del ovario menor a 3 ml o diámetro menor a 2 cm. Mientras que, en las pacientes prepuberales no hay definiciones estandarizadas de reserva ovárica¹⁷ por lo que se usó como referencia los valores del nomograma según edad de Almog¹⁸ de los niveles de AMH, estableciendo el percentil 3 en el valor de 0,38 ng/ml en las menores de 24 años.

Grupos de estudio

La muestra fue dividida en 2 grupos para el análisis de los datos. El primer grupo (G1) estaba conformado por pacientes sin desarrollo puberal por Tanner y menores de 13 años. El segundo (G2) eran pacientes con desarrollo puberal por Tanner independiente de la edad o sin desarrollo puberal por Tanner, pero mayor de 13 años.

Análisis estadístico

Primeramente, los datos fueron analizados con estadística de resumen o de frecuencia con el fin de establecer las características de las pacientes estudiadas en cuanto a: edad, patología de base, tipo de acondicionamiento, desarrollo puberal, estado nutricional, embarazos y abortos y resultados del estudio hormonales, ecografía ginecológica abdominal, examen físico y ginecológico, en cada grupo. Luego se estimó el IC95% para la proporción de la ROD y la FOP post TPH.

Finalmente, para el G2 se analizó la asociación entre FOP y el acondicionamiento (mieloablativo y no mieloablativo), uso de busulfán o radioterapia, EICH agudo y crónico. Estos análisis se hicieron con la prueba de chi cuadrado y alternativamente se usó la Exacta de Fisher para los casos en que el número de sujetos dentro de alguna celda de la tabla fuera inferior a 5. El nivel de significancia fue fijado en $p < 0,05$ y el paquete estadístico utilizado fue el STATA versión 16.

Resultados

Al momento del estudio se habían realizado 258 TPH en 249 pacientes del HLCM, de ellos 91 eran de sexo femenino. De estas pacientes, 32 habían fallecido al momento de la evaluación; 59 de ellas estaban vivas, 6 habían abandonado los controles, 8 no cumplían

otros criterios de inclusión, y 4 no aceptaron ingresar al estudio. Finalmente, 41 pacientes fueron evaluables que corresponde alrededor del 80% de la población (figura 1).

Los antecedentes del TPH y características clínicas al ingreso al estudio según grupos se resumen en la tabla 1. Las características del desarrollo puberal de las pacientes se describen en la tabla 2. En relación con la patología de base, 38 pacientes tenían diagnósticos oncológicos, dentro de los cuales los más frecuentes eran leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda. Sólo 3 pacientes tenían patologías de base no oncológicas: una neutropenia de Kostman y 2 anemias aplásicas severas. En relación con el tipo de TPH, 6 pacientes recibieron trasplantes autólogos y 35 alogénicos. La enfermedad injerto contra huésped (EICH) sólo se presentó en los trasplantes alogénicos (tabla 1). Diecisiete pacientes recibieron radioterapia corporal total de 12 Gy en 6 fracciones.

Al momento del estudio dos pacientes habían tenido hijos, una antes de ser enrolada y otra durante el estudio; uno de ellos fue prematuro y al momento del cierre de la investigación ambos se encontraban sanos. Ninguna paciente reportó abortos espontáneos o inducidos.

Se evaluaron a 40 pacientes con estudio ecográfico ya que una no se presentó. El resultado del estudio hormonal y ecográfico de ambos grupos se resume en las tablas 3 y 4. En el Grupo 1 destacan niveles de estrógenos muy bajos para la edad. En el Grupo 2, el 100% de las pacientes cumplían criterios de ROD, además, el

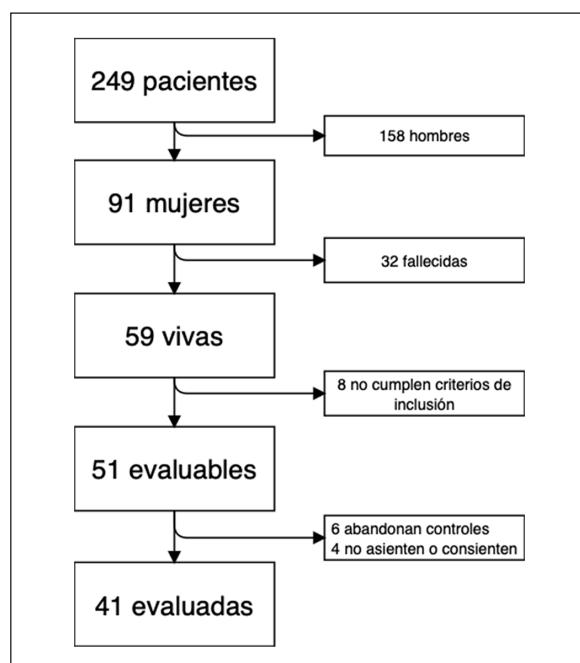


Figura 1. Flujo de selección de pacientes.

Tabla 1. Características clínicas al ingreso al estudio

Características	Grupo 1 N = 13	Grupo 2 N = 28
Edad (años). Mediana y rango		
Al trasplante	3,3 (1-6)	6,8 (2-14)
A la Evaluación	6,2 (4-10)	15,9 (13-25)
Patologías oncológicas	13 (100%)	25 (89%)
Acondicionamiento		
Mieloablativo	11	27
Intensidad reducida	2	1
Radioterapia	5	20
Tipo de Trasplante		
Autólogo	4	2
Alogénico	9	26
EICH agudo, n (%)		
No	0 (0%)	4 (15%)
Grados (2-4)	5 (55%)	12 (46%)
Grados (3-4)	1 (11%)	2 (8%)
EICH crónico, n (%)		
No	7 (78%)	16 (61%)
Localizado	0 (0%)	2 (8%)
Extenso	2 (22%)	8 (31%)
Estado nutricional		
Eutrófico	4	17
Obeso	5	2
Sobrepeso	3	6
Desnutrido	1	3
Embarazos	0	2

Abreviaciones: TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos; EICH: enfermedad injerta versus huésped. Grupo 1: Sin desarrollo puberal y menores de 13 años; Grupo 2: Con desarrollo puberal y de 13 años o más.

Tabla 2. Desarrollo puberal y ciclos menstruales al momento del trasplante de precursores hematopoyéticos y durante el seguimiento posterior

Parámetros	TPH N = 41	Evaluación N = 41
Mediana de edad ± DE	6,8 ± 3,7	14,8 ± 5,5
Desarrollo puberal		
Pre-puberal	35	13
Puberal	6	28
Ciclos menstruales		
Amenorrea primaria	0	14
Amenorrea secundaria	3 ^(a)	2
Oligomenorrea	1	8
Normal	2	4
No aplica ^(b)	35	13

^(a)Amenorrea secundaria: por supresión hormonal. ^(b)No le corresponde por edad o inicio puberal sin menarquia antes de los 13 años. Abreviaciones: TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, DE: desviación estándar.

Tabla 3. Estudio Hormonal durante seguimiento posterior a trasplante de precursores hematopoyéticos

Parámetros	Grupo 1 N = 13	Grupo 2 N = 28
AMH (ng/ml)		
Mediana ± DE	0,1 ± 0,003	0,1 ± 0,052
Rango	0,1-0,11	0,1-0,3
FSH (mUI/ml)		
Mediana ± DE	6,8 ± 19	44,5 ± 48
Rango	1,0-69,0	10,0-186,0
LH (mUI/ml)		
Mediana ± DE	0,24 ± 3,11	10,35 ± 25,28
Rango	0,1-11,6	0,6-115,0
Estradiol (pg/ml)		
Mediana ± DE	< 5,0 ± 2,88	12,0 ± 11,36
Rango	< 5,0-12,0	< 5,0-62,0
Prolactina (ng/ml)		
Mediana ± DE	10,2 ± 7,93	9,4 ± 21,62
Rango	5,4-35,0	2,0-96,0
Testosterona		
Mediana ± DE	0,07 ± 0,065	0,33 ± 0,13
Rango	0,05-0,25	0,2-0,62
SHBG		
Mediana ± DE	85 ± 29	32,45 ± 29,37
Rango	42-151	12-116

Abreviaciones: AMH: Hormona antimülleriana, FSH: Hormona foliculo estimulante, LH: Hormona luteinizante, DE: Deviación estándar, SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales. Grupo 1: Sin desarrollo puberal y menores de 13 años; Grupo 2: Con desarrollo puberal y de 13 años o más.

Tabla 4. Hallazgos de ecografía ginecológica

Parámetros	Grupo 1 N = 13	Grupo 2 N = 27
Características de Útero (N)		
Pre-puberal	12	11
Puberal	1	16
Ovarios (mediana y rango)		
Volumen	0,24 (0,1-1,0)	1,4 (0,2-5,3)
Diámetro longitudinal	1,1 (0,4-1,8)	1,7 (1,0-4,7)
Folículos Antrales < 10 mm (promedio y rango)		
Ovario derecho	1 (0-4)	1,35 (0-6)
Ovario izquierdo	1 (0-5)	1 (0-3)

Grupo 1: Sin desarrollo puberal y menores de 13 años; Grupo 2: Con desarrollo puberal y de 13 años o más.

72% de ellas (IC95: 54% a 88%) presentaban signos de FOP, y el 36% (IC95: 18% a 53%) del 72% presentaban una falla ovárica primaria. Sólo el 58% de las pacientes estaba recibiendo sustitución hormonal. En 10 pacientes no se visualizó alguno de sus ovarios, ya que se usó una ecotomografía transabdominal.

Dieciséis pacientes tenían menos de 13 años al momento de la evaluación, tres de ellas presentaban pubertad normal. En el Grupo 2 de edad mayor a 13 años, los niveles medios de FSH y estradiol fueron 61,9 mUI/ml y 14,8 pg/ml, respectivamente y se encuentran dentro del rango de FOP.

En este estudio encontramos una asociación estadística entre la FOP y la RDT ($p = 0,041$), sin embargo, no se pudo establecer qué tipo de RDT fue la más significativa en afectar la función ovárica y esto se debería al tamaño muestral insuficiente. No se encontraron otras diferencias significativas en otras variables estudiadas como el acondicionamiento mieloablativo o intensidad reducida, ni la administración de busulfan. Tampoco encontramos diferencias significativas con el desarrollo puberal al momento del TPH o después del TPH, desarrollo de EICH agudo, crónico y riesgo de amenorrea.

Discusión

Este es un estudio multidisciplinario sobre ROD y FOP en niñas, adolescentes y mujeres jóvenes post TPH. Es la primera publicación en pacientes latinoamericanos. La mayoría de ellas eran menores de 20 años (93%) y esta casuística superaría en número a estudios publicados previamente^{16,19-20}. Además, las pacientes fueron evaluadas tanto desde el punto de vista ginecológico, hormonal y de imágenes, lo que no ha sido efectuado en estudios previos^{16,21}.

En este estudio un 100% de las adolescentes post puberales tenían ROD y una prevalencia de FOP de hasta un 72%, este hallazgo es menor al descrito en la literatura que llega a valores de hasta el 80%¹¹, debido a que la mediana de edad de la población estudiada era tan sólo de 14 años, y esto se correlaciona con los trastornos menstruales que alcanzan hasta un 86% entre amenorrea y oligomenorrea.

Si comparamos a las pacientes con la población general de mujeres menores de 20 años, la FOP sólo afecta al 0,01%²², lo cual es 6000 veces menor que lo encontrado en nuestro estudio. Incluso en la población general de mujeres mayores de 40 años la FOP afecta sólo al 1%²³. La incidencia de FOP post TPH en adultas fluctúa entre el 54% y 86%⁶.

En las niñas menores de 13 años sin desarrollo puberal, pesquisamos niveles extremadamente bajos de estrógenos, en la literatura se ha correlacionado

este hallazgo con alteraciones del desarrollo cognitivo y conductual, y además en el proceso de mineralización ósea, esto nos deja como desafío si corresponde sustituir estrógenos precozmente en ellas²⁴⁻²⁶. Por otra parte, no hay consenso en la definición de ROD en la edad pediátrica. Por esta razón solo se describen los resultados, y por los valores históricos de AMH todas estas niñas tendrían una ROD según la definición en la adultez¹⁸.

La AMH ha surgido como un buen marcador de la reserva ovárica^{16,27} porque refleja el número de folículos preantrales en crecimiento, independiente de los valores de gonadotropinas y del uso de reemplazo hormonal²⁸. Al mismo tiempo, en algunas pacientes post TPH se ha observado una reducción transitoria en los niveles de AMH durante el primer año, con una recuperación espontánea¹⁹; esto no fue observado en nuestro estudio. A diferencia de este estudio y en concordancia con el publicado por Wedrychowicz, observamos una disminución de los niveles de AMH en el 100% de las pacientes²⁰. Estos hallazgos podrían deberse a que el 96% de las pacientes recibieron regímenes de acondicionamiento mieloablativos con radioterapia en el 71% de ellas; esto se ha descrito en la literatura y la recomendación actual en la medida de lo posible, es usar regímenes de acondicionamiento menos agresivos para afectar en menor medida la reserva ovárica, siempre y cuando se logren las mismas tasas de curación para las pacientes¹¹.

La alta prevalencia de ROD y FOP implica un alto riesgo de desarrollar una menopausia precoz e infertilidad. La menopausia precoz es una condición crónica e incurable que requiere un reemplazo hormonal oportununo, de acuerdo con su etapa de desarrollo puberal²³. Esta terapia tiene como objetivo prevenir la osteoporosis, dispareunia, envejecimiento prematuro, trastornos del aprendizaje y otros síntomas asociados al hipoes-trogenismo con el fin de mejorar la autoestima y la calidad de vida^{30,31}. Se recomienda la derivación temprana a ginecología y endocrinología pediátrica con experiencia en el desarrollo puberal²⁹. En relación con la fertilidad, a pesar de la alta prevalencia de ROD y FOP, dos pacientes tuvieron un embarazo espontáneo, con dos recién nacidos vivos y sanos. Esto demuestra que es posible que pacientes post-TPH se embaracen y así, se establezca un enfoque doble, por parte del equipo tratante, por un lado, educar a las pacientes y su familia sobre el tratamiento anticonceptivo y, por otra parte, el apoyo psicológico por el alto riesgo de infertilidad, para dar consejos sobre preservación de fertilidad con relación a criopreservación ovárica, donación de óvulos, donación de embriones y adopción³¹⁻³⁵.

Nuestro estudio tiene las siguientes limitaciones: 1. La recomendación internacional es evaluar a través de ecotomografías por vía transvaginal, pero es imposi-

ble de practicar en la mayoría de las pacientes pediátricas por lo que se realiza generalmente por vía transabdominal^{14,17,36}. 2. La definición de FOP se publicó posterior al diseño de este estudio, y sólo tenemos una medición de FSH. 3. La falta de un grupo de control contemporáneo.

Pese a esto, creemos que nuestros hallazgos abren nuevas necesidades y desafíos como realizar un seguimiento a largo plazo y evaluar las necesidades de las sobrevivientes en cuanto a fertilidad, maternidad y anticoncepción, así como su adherencia al tratamiento hormonal que debe durar al menos hasta los 50 años, desarrollar un programa nacional para la preservación de la fertilidad en niñas y adolescentes con cáncer^{14,35,36}. Por último, es necesario generar estrategias para lograr una transición adecuada desde la atención pediátrica a la de adultos en nuestro país.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran

que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Hospital Luis Calvo Mackenna y a la Universidad de Chile por el financiamiento de este proyecto. Además, agradecer toda la colaboración en este estudio del Dr. Germán Iñiguez, Dra. Isabel Fuentealba y Dra. Sandra Ferrón.

Financiamiento

A través del Concurso de Proyecto Interno Investigación Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile y el Hospital Luis Calvo Mackenna.

Referencias

1. Palma J, Mosso C, Paris C, et al. Establishment of a Pediatric HSCT Program in a Public Hospital in Chile. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:803-10.
2. Palma J, Salas L, Carrion F, et al. Haploididential Stem Cell Transplantation for Children With High-Risk Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;59:895-901.
3. Svenberg P, Remberger M, Uzunel M, et al. Improved overall survival for pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—A comparison of the last two decades. *Pediatric transplantation* 2016;20:667-74.
4. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, et al. Endocrine Late effects of Childhood Cancer Therapy: A Repost from the Children's Oncology Group. *Horm Res.* 2008;69:65-74.
5. Vargas L. Cáncer Infantil en Chile, 10 años del programa PINDA MINSAL. Santiago: Chilean Ministry of Health (MINSAL) 2001;207-13.
6. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, et al. Fertility after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012;2:271-76.
7. Jin M, Yu Y. Q, Huang HF. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci Chima Life Sci.* 2012;55:677-86.
8. Mertens AC, Ramsay NK, Kouris S, et al. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:345-50.
9. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7:535-43.
10. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26:1616-24.
11. Shimizu M, Sawada A, Yamada K, et al. Encouraging results of preserving ovarian function after aloo-HSCT with RIC. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:141-2.
12. Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of Pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
13. Broekmans FJ, Kwee J, Hendricks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod.* 2006;12:685-718.
14. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. *Hum Reprod.* 2016;31:926-37.
15. Protocolo SEGO. Amenorrea primaria y secundaria. Sangrado infrecuente (actualizado 2013). *Prog Obstet Ginecol.* 2013;56:387-92.
16. Liu J, Malhotra R, Voltarelli J, et al. Ovarian recovery after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:275-8.
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e9-e17.
18. Almog B, Shehata F, Suissa S, et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril* 2011;95:2359-63.
19. Nakano H, Ashizawa M, Akahoshi Y, et al. Assessment of the ovarian reserve with anti-Müllerian hormone in women

- who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning regimens or myeloablative regimens with ovarian shielding. *Int J Hematol.* 2016;104:110-6.
20. Wędrychowicz A, Wojtyś J, Starzyk J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as only possible marker in the assessment of ovarian function and reserve after girls, young females with composed hypogonadism and females receiving hormonal replacement therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:313-6.
 21. Bresters D, Emons JAM, Nuri N, et al. Ovarian Insufficiency and Pubertal Development After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. *Pediatric Blood Cancer* 2014;61:2048-53.
 22. Gordon C, Kanaoka T, Nelson LM. Update on primary ovarian insufficiency in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27:511-9.
 23. Hernandez-Angeles C, Castelo-Branco C. Early menopause: A hazard to a woman's health. *Indian J Med Res.* 2016;143:420-7.
 24. Moraga-Amaro R, Van-Waarde A, Doorduin J, et al. Sex steroid hormones and brain function: PET imaging as a tool for research. *J Neuroendocrinol.* 2018;30:e12565.
 25. Almeida M, Laurent M, Dubois V, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2017;97:135-87.
 26. Vigil P, Del Río J, Carrera B, et al. Influence of sex steroid hormones on the adolescent brain and behavior: An update. *Linacre Q.* 2016;83:308-29.
 27. Visser JA, Schipper I, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:331-41.
 28. Moolhuijsen LME and Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2020;105:3361-73.
 29. Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H, et al. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1-7.
 30. Shaadt G, Hesse V, Friederici AD. Sex hormones in early infancy seem to predict aspects of later language development. *Brain Lang.* 2015;141:70-6.
 31. Nakayama K, Liu P, Detry M, et al. Receiving Information on Fertility- and Menopause-Related Treatment Effects among Women Who Undergo Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Changes in Perceived Importance Over Time. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1465-74.
 32. Loren AW, Mangu PB, Beck LN. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:2500-10.
 33. Jensen AK, Rechnitzer C, Macklon KT, et al. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in a large cohort of young girls: focus on pubertal development. *Hum Reprod.* 2017;32:154-64.
 34. Sarrel P, Sullivan S, Nelson L. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2016;106:1580-7.
 35. Moravek MB, Appiah LC, Anazodo A, et al. Development of Pediatric Fertility Preservation Program: A Report from the Pediatric Initiative Network of The Oncofertility Consortium. *J Adolesc Health.* 2019;64:563-73.
 36. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98:1407-15.