



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

Tesis para obtener el título de médico especialista en Pediatría.

Tesista:

Dra. Ana Gabriela Loredo Morales

Residente de 4to. Año de Pediatría

Email: anagabriela.loredo@gmail.com

Investigador Responsable:

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Email: miguel.villasis@imss.gob.mx

Tel. 56276900 ext. 22501



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.

ÍNDICE

Resumen	3
Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema	15
Preguntas de investigación.....	15
Objetivo general	16
Objetivos específicos.....	16
Hipótesis específicas.....	17
Justificación	18
Material y métodos	19
Definición de variables.....	20
Descripción general del estudio.....	22
Análisis estadístico	23
Aspectos éticos	23
Resultados.....	24
Discusión.....	32
Conclusiones	36
Bibliografía.....	37
Anexo	40

RESUMEN

Objetivo. Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre los estudios publicados acerca de la infertilidad en los pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia.

Estrategia de búsqueda. Se consultaron las bases de datos de PubMed, Embase y Cochrane en busca de los trabajos publicados acerca de la infertilidad en pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia en el periodo transcurrido entre publicados entre enero 1988 y abril 2015.

Criterios de selección: Se incluyeron estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos, donde se hayan evaluado pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia, cuya enfermedad fue diagnosticada antes de los 21 años de edad; en los cuales se haya evaluado la frecuencia o probabilidad de fertilidad/infertilidad, o bien que describan los factores de riesgo asociados a infertilidad, publicados en idioma inglés o español.

Descripción del estudio: Los títulos y resúmenes se revisaron por dos personas independientes, para determinar si cumplen los criterios de selección. De todos los títulos resúmenes seleccionados, se buscaron los estudios en extenso, posteriormente se realizó la revisión por pares. Solo se seleccionaron los estudios donde ambos evaluadores coincidan.

Resultados: A partir de la búsqueda se identificaron 548 títulos y resúmenes, se revisaron de manera completa 91 (16.6%), de los cuales se descartaron 83, por lo que esta revisión sistemática se constituyó por 6 estudios en 8 publicaciones. Se observó en general que la posibilidad de embarazo fue menor en los sobrevivientes de cáncer infantil en comparación con sus hermanos o lo esperado para la población con RR de embarazo que se encontraron entre 0.51²³ a 0.81¹². Dentro de los factores de riesgo en mujeres el uso de agente alquilante con una calificación mayor de 3 en la escala de dosis acumulada de agente alquilante o el uso de ciclofosfamida y lomustina, y con radioterapia en ovario y/o útero a dosis de 5.0 Gy a 10.0 (RR de embarazo de 0.56, IC95% 0.37 – 0.85), o en región hipotalámica/pituitaria con dosis 22.0 Gy a 27.9 Gy (RR de embarazo de 0.67, IC95% 0.53-0.84), se reportó disminuida la posibilidad de embarazo. En hombres se igual manera el uso de agente alquilante desde una calificación de 2 o el uso de ciclofosfamida y/o procarbazona, y en con dosis de radioterapia testicular mayor de 7.5 Gy (HR de 0.12, IC95% 0.02- 0.64) se encuentra disminuida la probabilidad de engendrar un hijo.

Conclusiones: Las mujeres y los hombres sobrevivientes de cáncer infantil tienen menor frecuencia de embarazo, en comparación con la población sin este antecedente. Los principales factores de riesgo asociados a la infertilidad en sobrevivientes de cáncer infantil

son: el uso de quimioterapia con agentes alquilantes y la radioterapia principalmente a gónadas y a nivel de región hipotalámica. En contraste, en la etapa prepuberal al momento del diagnóstico y tratamiento confiere cierta protección.

ANTECEDENTES

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% son niños. Asimismo el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial. Cada año, más de 160 000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven, al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Reporte de Cáncer de 2008, indica que para la población infantil en las regiones de Europa, Norte América, y otras regiones desarrolladas las tasas de incidencia están alrededor de 140 por millón de habitantes. Para tener una idea de la magnitud del problema, si los países en vías de desarrollo tuvieran una población infantil que comprendiera entre 40 y 50% de la población total, la proporción de niños con cáncer sería de 3 a 10% del total. Mientras que en países desarrollados sería menos del 1 % de la población total¹.

En México aproximadamente cada año, 7 000 niños adquieren la enfermedad y sólo 1 500 cuentan con seguridad social, dichos casos incidentes, sumados a los prevalentes, hacen que anualmente cerca de 18 000 niños y adolescentes requieran atención oncológica, de los cuales 10 000 corresponden a la población sin seguridad social¹.

Al realizar un análisis de los casos atendidos en las Unidades Médicas Acreditadas en México, de 2007 a 2008, los cánceres más frecuentes son las leucemias, seguidas por los linfomas, tumores del sistema nervioso central (SNC), y los sarcomas de partes blandas. Dentro de las leucemias, la más frecuente es la leucemia linfoblástica aguda, le sigue la leucemia mieloide aguda; de los linfomas, el más frecuente es el linfoma Hodgkin, en segundo lugar el linfoma no Hodgkin; respecto a los tumores de SNC los más frecuente son, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, y el tumor neuroectodérmico primitivo; por último el rhabdomyosarcoma es el sarcoma de partes blandas más frecuente¹.

Durante varias décadas, las tasas de supervivencia para la mayoría de los diferentes tipos de cáncer infantil han ido mejorando, de modo que la tasa de curación global de neoplasias malignas infantiles es ahora de más del 75%. Se ha estimado que alrededor de un individuo en 1,000 es un sobreviviente de cáncer infantil, y entre los adultos jóvenes de 20 a 34 años, uno de cada 570 individuos es un sobreviviente de cáncer infantil. La

disminución en la mortalidad en el cáncer infantil, ha producido una creciente población de sobrevivientes, que se encuentran en mayor riesgo en su salud, que la población en general derivado de su cáncer y/o su tratamiento².

En los sobrevivientes de cáncer, algunas de las complicaciones relacionadas con el cáncer, o su tratamiento, no se manifiestan hasta muchos años después de haber terminado el tratamiento. A medida que la población de sobreviviente de cáncer infantil entra en la edad adulta, las complicaciones derivadas de su tratamiento del cáncer se pueden exacerbar o manifestar².

Es común que experimenten efectos tardíos o secuelas relacionadas con la terapia, las cuales persisten o se presentan después de la finalización de la terapia del cáncer. Se considera que entre los sobrevivientes de cáncer infantil, una proporción significativa de ellos, son propensos a experimentar al menos un efecto tardío, que puede ser grave o potencialmente mortal en el 25%. Los efectos tardíos abarcan una gran variedad de condiciones como la disfunción de órganos, complicaciones psicosociales y enfermedades malignas secundarias que pueden afectar negativamente a su calidad vida y predisponer a la mortalidad temprana².

Los trastornos endocrinos son algunas de las complicaciones más frecuentes en los sobrevivientes de cáncer infantil, se cree que afecta entre el 20 y el 50% de los individuos, y con frecuencia se producen como efectos tardíos de los tratamientos del cáncer³. Por ejemplo, las personas expuestas a la radioterapia y dosis elevadas de agentes alquilantes, como los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas, o los sobrevivientes de tumores del SNC o linfoma Hodgkin, están particularmente en alto riesgo de desarrollar complicaciones endocrinas³. Los diferentes tipos de tratamiento pueden causar daño directo a los órganos endocrinos clave, como el eje hipotálamo-hipófisis, la glándula tiroides y las gónadas³. Además de los trastornos relacionados con la secreción de gonadotropinas, los sobrevivientes de cáncer infantil corren el riesgo de disfunción gonadal relacionada con un daño directo a testículos u ovarios³.

La infertilidad sigue siendo uno de los efectos más comunes del tratamiento para quienes superan el cáncer en la infancia, que alteran su vida a largo plazo. Algunos informes recientes del Estudio de Sobrevivientes de Cáncer Pediátrico, que se comentarán con más detalle posteriormente, refieren que, en comparación con una cohorte de hermanas, las participantes tenían menos posibilidades de embarazarse; mientras que los participantes

masculinos tuvieron menos posibilidades de engendrar. Estos datos no son sorprendentes ya que el daño a las gónadas es una consecuencia ya documentada de la quimioterapia citotóxica y la radioterapia. Sin embargo, puede ser un reto, la estimación del potencial de fertilidad en un individuo dado en relación a las modalidades de tratamiento anticáncer, y la exposición a dosis específicas. Si bien la conservación, la recuperación de la función gonadal, o ambas, es posible para algunos individuos con la terapia contemporánea que limita las dosis acumulativas de terapia citotóxica. Por otro lado, hay que tener en cuenta, la edad durante el tratamiento, el sexo, y posibles factores genéticos influyen el riesgo de infertilidad permanente. En consecuencia, se han llevado a cabo investigaciones de los efectos en la salud para identificar factores individuales relacionados con el cáncer que caractericen a los grupos en riesgo de daño permanente a las gónadas que podrían recibir el beneficio de intervenciones para conservar la fertilidad antes de iniciar la terapia antineoplásica⁴.

En general, para los pacientes pediátricos con cáncer la conservación de la fertilidad no es factible por su costo o por que puede relegarse a una prioridad más baja ante la necesidad de iniciar con urgencia el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, en la actualidad cada vez hay más inquietudes en los sobrevivientes de cáncer pediátrico acerca de los efectos potenciales del tratamiento contra el cáncer sobre su fertilidad, su salud durante el embarazo y en su descendencia. Ciertas intervenciones terapéuticas específicas tales como la radiación abdominal o pélvica se han asociado con un riesgo creciente de efectos adversos en el embarazo. Adicionalmente, la descendencia de sobrevivientes con mutaciones de línea germinal que predisponen al cáncer tiene un riesgo sustancial de padecerlo⁴.

Función gonadal y su relación con el tratamiento antineoplásico

Las gónadas tienen dos funciones principales, la producción de hormonas sexuales (testosterona y estrógenos) y las células germinales (óvulos y espermatozoides), que ambos dependen de una función normal del eje hipotalámico hipofisario-gonadal⁵. Las mujeres tienen un número fijo de folículos primordiales al nacimiento (aproximadamente 100 000), que se pierden progresivamente durante la vida. Desde el nacimiento, los oocitos están en una fase de reposo prolongado de la primera división meiótica, que persiste a lo largo del crecimiento folicular antes de la ovulación. El crecimiento folicular ovárico y la esteroidogénesis dependen de un sistema de dos células dentro de los folículos. La producción de estrógenos por los folículos es el resultado de la combinación de la

estimulación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) y de las células de la teca y la granulosa². El folículo, la unidad funcional dentro del ovario, se compone de células granulosas y tecales, así como de células germinales que en última instancia se convierten en óvulos. Debido a la interdependencia estructural y funcional dentro del folículo entre estas células, las agresiones que causen trastornos y daño a las células germinales dan lugar a la pérdida tanto de la función endocrina, como a la insuficiencia de células germinales e infertilidad. Del mismo modo, la lesión tóxica para las células de la granulosa resulta en insuficiencia de estrógenos, así como la muerte de los ovocitos⁵.

El término insuficiencia ovárica prematura se refiere a la pérdida de la función ovárica que surge durante o poco después de la finalización de la terapia del cáncer. Por el contrario, el término menopausia precoz se refiere a la pérdida de la función ovárica que se produce años después de la finalización de la terapia del cáncer después de una ventana de funcionamiento normal⁶. Cualquier agresión que reduce el número de folículos conduce a un mayor riesgo de insuficiencia ovárica prematura (menopausia antes de la edad de 41 años), con disminución de la producción de estrógenos. La disminución de la reserva de ovocitos también puede resultar en una menor probabilidad de concepción posterior, a pesar del mantenimiento de los ciclos menstruales. Dependiendo del número restante de ovocitos, la función ovárica puede cesar de inmediato, ocasionar amenorrea transitoria, funcionar normalmente durante un período de tiempo hasta que se manifieste la falla ovárica prematura⁵.

En los hombres, la producción de células de esperma maduras comienza alrededor de la edad de 12-14 (espermarquia) después de lo cual son producidos continuamente nuevos espermatozoide a partir de las células madre (espermatogonias) del epitelio germinal, un proceso que toma aproximadamente 70 días. Las células de Leydig producen testosterona en respuesta a LH, testosterona y, junto con la FSH, estimulan a las células de Sertoli, que proporcionan apoyo físico y nutricional para la espermatogénesis. El epitelio germinal tiene una alta tasa mitótica y es más sensible a la radiación y tratamiento citotóxico que las células de Leydig productoras de testosterona⁵.

Riesgos de infertilidad para mujeres jóvenes

Gonadotoxicidad de los tratamientos del cáncer

Los ovarios de las niñas y adolescentes prepúberes, son relativamente resistentes a los daños inducidos por la quimioterapia en comparación con el ovario del adulto^{6,7}. Sin embargo, el ovario es particularmente sensible a los efectos adversos de la quimioterapia y la radiación debido a su número finito de células germinales no renovables^{8,9,10}. Algunos agentes quimioterapéuticos cuando se administran en dosis altas son tóxicos incluso en ovarios jóvenes, tales como cisplatino, nitrosoureas (BCNU y CCNU) y alquilantes^{6,7}, causando atresia folicular y destrucción pool folicular, que pueden conducir a menopausia prematura y a infertilidad⁸. En mujeres jóvenes se han observado aumento de las concentraciones de FSH en plasma, en mujeres jóvenes tratadas con agentes alquilantes para la leucemia aguda, tumores cerebrales, y enfermedad de Hodgkin. Afortunadamente, muchas de estas mujeres jóvenes demuestran la normalización de los niveles de FSH en el tiempo y sólo una minoría parece experimentar insuficiencia ovárica irreversible que requiere terapia de reemplazo hormonal a largo plazo. Es de destacar que la recuperación no se puede producir por muchos años después de la finalización de la terapia⁶. Esta condición puede conducir a problemas de salud a largo plazo, como osteoporosis, enfermedad cardiovascular y problemas sexuales^{8,11,12}.

La información es limitada sobre la probabilidad de infertilidad femenina e insuficiencia ovárica prematura, por lo que no se puede un apropiado consejo a sobrevivientes de cáncer pediátrico. El Estudio de Sobrevivientes del cáncer en la Infancia (CCSS) informó en el año 2006, los resultados de un estudio de más de 3,000 niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer y sus hermanas; encontraron que el 6,3% experimentó insuficiencia ovárica aguda, es decir, que se produjo durante o inmediatamente después del tratamiento del cáncer. Al comparar la incidencia de la insuficiencia ovárica prematura entre las sobrevivientes de cáncer infantil y sus hermanas, se observó mayor frecuencia de menopausia prematura en las sobrevivientes (8% vs a 0,8%). Los factores de riesgo identificados para la menopausia prematura incluyeron, mayor edad de las pacientes, exposición a radiación pélvica, y dosis acumulada de terapia con fármacos alquilantes, y el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin. Las mujeres que se habían sometido a tratamiento con agentes alquilantes y radiación pélvica tuvieron una incidencia del 30% de la menopausia prematura^{8,13,14}.

Quimioterapia

La función ovárica se ve afectada por la quimioterapia. Los agentes alquilantes tales como ciclofosfamida e ifosfamida son particularmente tóxicos para el ovocito. Los agentes

alquilantes se utilizan comúnmente en el tratamiento de los sarcomas infantiles, leucemia y linfomas. En las pacientes con insuficiencia ovárica relacionada con quimioterapia, las secciones histológicas del ovario muestran un espectro de cambios, que van, desde la reducción del número de folículos hasta completa ausencia de folículos y fibrosis estromal. En particular, los efectos son más pronunciados en las mujeres post-púberes que en mujeres prepúberes. Esto se puede explicar por la presencia de un menor número de ovocitos primordiales en los ovarios en la línea base y, por lo tanto, menos reserva ovárica para compensar la citotoxicidad del tratamiento del cáncer. Se ha documentado que el riesgo de insuficiencia ovárica en las mujeres tratadas para la enfermedad de Hodgkin es del 13% en las niñas tratadas antes de la edad de 15 años, del 60% en mujeres de menos de 30 años de edad, y casi del 100% de las mayores de 30 años^{8,15,17}.

Radiación

Las mujeres que reciben radiación abdominal, pélvica o espinal están en riesgo de desarrollar insuficiencia ovárica, sobre todo si los ovarios están dentro del campo de tratamiento. Al parecer el ovario de un individuo de mayor edad es más susceptible a daños de radiación que el ovario de un individuo joven. En mujeres mayores de 40 años de edad, las dosis de radiación de 600 cGy pueden ser suficientes para producir una insuficiencia ovárica, mientras que en la mayoría de las mujeres tratadas durante la infancia, se necesitan dosis superiores a 2,000 cGy para inducir insuficiencia ovárica permanente. El efecto de la radiación sobre la función ovárica se agrava si la radiación se administra en combinación con quimioterapia con un fármaco alquilante. En este caso, la disfunción ovárica puede ocurrir a pesar del uso de dosis más bajas de radiación^{8,9}.

Riesgos de infertilidad para hombres jóvenes

Quimioterapia

La terapia del cáncer puede interferir con la capacidad reproductiva y la libido en los hombres. La sensibilidad diferencial de las células de Sertoli productoras de espermatozoides en comparación con las células de Leydig productoras de testosterona permite mayores efectos en la capacidad reproductiva de los hombres, que los efectos sobre la función sexual. Además, dado que los testículos son más sensibles que el ovario a terapias citotóxicas, la lesión resultante es más perjudicial para la fertilidad masculina que a la fertilidad femenina. Los testículos son extremadamente sensibles a la quimioterapia, la radioterapia y las intervenciones quirúrgicas^{1,15,16}. Debido a que el epitelio germinal de los

testículos es más susceptible al daño de la célula de Leydig, la infertilidad es una consecuencia relativamente frecuente, pero la deficiencia de testosterona es menos común⁵.

La disfunción testicular es uno de los efectos secundarios a largo plazo más comunes de la quimioterapia en los hombres. Se sabe que el daño testicular es agente específico y relacionado con la dosis. El epitelio germinal es particularmente susceptible a la lesión por fármacos citotóxicos secundario a una alta tasa mitótica. En contraste, las células de Leydig parecen relativamente resistentes a los efectos de la quimioterapia. En 1948, la azoospermia después de la exposición a un agente alquilante (mostaza nitrogenada) fue descrito en 27 de 30 hombres tratados por linfoma. Posteriormente se ha hecho evidente que todos los agentes alquilantes, (Ciclofosfamida, ifosfamida, y procarbazona) son gonadotóxicos. Por el contrario, el tratamiento con antimetabolitos, (metotrexato y mercaptopurina) no tiene un impacto adverso en la fertilidad masculina. Mientras que los regímenes basados en cisplatino incluyendo velban, bleomicina y etopósido, pueden resultar en daño temporal de la espermatogénesis en todos los pacientes, lo cual se recupera^{5,9,14}.

Los informes iniciales sugieren que mientras más joven es el niño, más resistente será a la gonadotoxicidad de la quimioterapia. Sin embargo, se ha hecho evidente que tanto los testículos prepuberal y puberales son vulnerables a los fármacos citotóxicos. El deterioro de la espermatogénesis puede ser irreversible en los meses o años después de la quimioterapia, pero se ha informado de la recuperación tardía de la espermatogénesis hasta los 14 años después de la quimioterapia. Al parecer las posibilidades de recuperación de la espermatogénesis después de la quimioterapia citotóxica y el alcance y la velocidad de la recuperación están relacionados con el agente utilizado y la dosis recibida. En contraste con el epitelio germinal, las células de Leydig aparecen relativamente resistentes a los efectos de la quimioterapia. Sin embargo, algunos estudios han demostrado una reducción en las concentraciones de testosterona después del tratamiento con agentes gonadotóxicos, y no hay evidencia que sugiera que el deterioro de células de Leydig después de la quimioterapia pueda ser clínicamente relevante. Si bien la quimioterapia reduce el número de espermatozoides y puede perturbar la integridad del ADN, parece que la integridad del espermatozoide se restablece con el tiempo^{5,11,12}.

Radiación

Entre los hombres tratados por cáncer pediátrico, existe el potencial de daño gonadal primario si los campos de la radioterapia incluyen la pelvis, gónadas, o el cuerpo entero⁵. La espermatogénesis es muy sensible a la radiación. La dosis de dispersión a los testículos se convierte en un problema real en el tratamiento de un campo que se extiende dentro de la pelvis, como en algunos casos de la enfermedad de Hodgkin, seminoma, o sarcoma de tejidos blandos del muslo. Los niños pequeños, debido a su longitud de tronco corto, pueden estar en mayor riesgo de la radiación dispersa que los individuos más grandes. El epitelio germinal es más sensible a los efectos de la radiación y algún efecto sobre la espermatogénesis puede ocurrir a dosis de 10 cGy. La azoospermia puede ser reversible con dosis de 1 a 3 Gy, pero las dosis que sobrepasan los 3 Gy habitualmente producen azoospermia irreversible. El daño por radiación a las células de Leydig se relaciona con la dosis administrada y la edad durante el tratamiento. La producción de testosterona puede ser normal en los niños prepúberes tratados con menos de 12 Gy de radiación testicular fraccionada; pero como se ha observado aumento de las concentraciones plasmáticas elevadas de LH, existe la posibilidad de daño subclínico. Se presenta insuficiencia gonadal cuando los niños prepúberes son tratados mediante radiación testicular de más de 20 Gy; mientras que la función de las células de Leydig por lo general se conserva en los pacientes sexualmente maduros si las dosis de radiación no exceden los 30 Gy. La infertilidad permanente puede ser vista con dosis tan bajas como 100 cGy^{5,9,11}.

Factores de riesgo para infertilidad en sobrevivientes de cáncer infantil

Se han descrito diversos factores de riesgo para infertilidad en los pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia. En 1987 Byrne et al realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de sobrevivientes de cáncer con un grupo control para determinar el riesgo de infertilidad después del tratamiento para el cáncer durante la infancia o la adolescencia. Se entrevistaron a 2.283 sobrevivientes diagnosticados en el período comprendido entre 1945 y 1975, identificados en cinco centros de cáncer en los Estados Unidos de Norte América. Los requisitos para la admisión en el estudio fueron el diagnóstico antes de los 20 años, la supervivencia de al menos cinco años. Además, se entrevistó a 3,270 controles seleccionados de entre los hermanos de los sobrevivientes. El análisis de regresión de Cox mostró que los sobrevivientes de cáncer que se casaron y se presumía con mayor probabilidad de embarazo eran menos propensos que sus hermanos controles a procrear

un embarazo (OR, 0,85; IC95% 0,78-0,92). La radioterapia dirigida por debajo del diafragma se asoció con menor fertilidad en ambos sexos en un 25%. La quimioterapia con agentes alquilantes, con o sin radiación a los sitios debajo del diafragma, se asoció con un déficit de la fertilidad de alrededor de 60% en hombres. Entre las mujeres, no hubo efecto aparente de la terapia con fármacos alquilantes cuando se administraron solos (OR, 1.02), pero hubo un efecto moderado cuando la terapia de fármacos alquilantes se combinó con radiación por debajo del diafragma (OR, 0.81)^{14,13,15}.

En los años 2009 y 2010, Green et al, realizaron estudios acerca de la fertilidad tanto en hombres como en mujeres, basados en los participantes del estudio de sobrevivientes de cáncer en la infancia (CCSS), comentado previamente, cuyo objetivo fue evaluar la fertilidad y determinar los factores de riesgo para la disminución de la misma. En ambos estudios fueron detallados los agentes quimioterapéuticos administrados, la dosis acumulativa del fármaco administrado, así como las dosis de radiación de los registros médicos. En el estudio de las mujeres, se trató de una cohorte retrospectiva en la que se incluyeron a 5,149 mujeres de las participantes del CCSS, y 1.441 controles que fueron sus hermanas, la edad varió de 15 - 44 años. Se definió que el riesgo relativo (RR) para las sobrevivientes de embarazarse alguna vez fue menor que sus hermanas, 0,81 (IC 95%, 0.73-0.90; $P \leq 0.001$) en comparación con sus hermanas. En los modelos multivariados entre los sobrevivientes solamente, los que recibieron una dosis de radiación hipotálamo/hipofisaria mayor a 30 Gy (RR 0.61; IC 95%, 0.44-0.83) o una dosis de radiación ovario / uterina superior a 5 Gy tuvieron menor probabilidad de embarazarse alguna vez (RR 0.56 para 5 a 10 Gy; IC 95%, 0.37-0.85; RR 0.18 para ≤ 10 Gy; IC 95%, 0.13-0.26). Aquellos con una dosis de agente de alquilación sumada (AAD) puntuación de tres o cuatro, o que fueron tratados con lomustina o ciclofosfamida tuvieron menos probabilidades de embarazarse. En el estudio de los hombres, los resultados reportados fueron los siguientes, de los 6,224 sobrevivientes de entre 15 a 44 años, que no eran quirúrgicamente estériles, se reportó que tenían menor probabilidad de engendrar un embarazo que los hermanos (RR 0.56; IC95%, 0.49-0.63). Entre los sobrevivientes, la probabilidad de engendrar un embarazo se redujo por radiación de más de 7,5 Gy a los testículos (RR 0.12; IC 95% 0.02-0.64), mayor dosis acumulativa de agente alquilante o el tratamiento con ciclofosfamida (RR, 0.42; IC 95% 0.31-0.57) o procarbazona (RR, 0.48; IC 95%, 0.26-0.87; RR, 0.17; IC 95% 0.07-0.41)^(16,17).

En el año 2008 el Grupo de Oncología Pediátrica publicó las guías de seguimiento a largo Plazo de los Sobrevivientes de cáncer en la Niñez, Adolescencia y Adultos jóvenes, reportándose como un efecto adverso potencial la disfunción gonadal, que en los hombres incluyó retraso de la pubertad, hipogonadismo, oligospermia, azoospermia e infertilidad, mientras que en las mujeres, pubertad retrasada, menopausia prematura e infertilidad. Para ambos sexos los factores de riesgo descritos son, tratamiento con MOPP ≥ 3 ciclos, busulfán ≥ 600 mg/m², dosis acumulativa de Ciclofosfamida $\geq 7,5$ g/m² o como acondicionamiento para Trasplante de Células Hematopoyéticas, así como combinación de alquilantes con radiación pélvica o testicular o bien con irradiación de cuerpo entero, además de dosis acumuladas más altas de fármacos alquilantes, así como tabaquismo. En los hombres también se describió como factor de riesgo la dosis de ifosfamida ≥ 60 mg/m². Dentro de los agentes alquilantes se incluyen al busulfán, carmustina (BCNU), clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, meclorotamina, melfalan, procabazina, thiotepa, en los metales pesados se incluyen el carboplatino y el cisplatino y en los alquilantes no clásicos dacarbazina. En estas guías se describe que existe suficiente evidencia para determinar el potencial dañino de los diferentes medicamentos en la funcional gonadal; sin embargo, no es específico sobre lo que ocurre con la infertilidad, tanto en mujeres como en hombres.

Infertilidad

La infertilidad de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, es "una enfermedad del sistema reproductivo definida por la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección regular." También es definida como la incapacidad de una pareja sin anticoncepción, sexualmente activa para lograr el embarazo en un año. La infertilidad se puede evaluar en la pareja masculina, usando una variedad de intervenciones clínicas, y también a partir de una evaluación de laboratorio del semen.¹⁹ El estudio de la pareja infértil se inicia después de 12 meses de relaciones sexuales regulares no protegidas en el periodo fértil y no lograr el embarazo en mujeres de 18 a 35 años. Mientras que el estudio comienza a los 6 meses en parejas con edad materna > 35 años, o en pacientes que presentan amenorrea, oligomenorrea, o con antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica; en el caso del varón con antecedentes de enfermedad testicular o testículo no descendido, o en paciente con cáncer. En general, la evaluación tanto de hombres como mujeres comprende la realización de diferentes

estudios de laboratorio donde se incluyen análisis hormonales, del ciclo menstrual, así como del semen²⁰.

Planteamiento del problema

En vista de los avances en el manejo de niños con cáncer, el número de sobrevivientes ha ido en aumento. Sin embargo, desde hace tiempo, a nivel mundial los sobrevivientes de cáncer infantil han ido tomando importancia debido al aumento de su presentación en la población general y sobre todo en la pediátrica, teniendo notables avances en la terapéutica por lo que se espera una supervivencia a largo plazo de 80% en los niños y adolescentes a quienes se les ha diagnosticado cáncer. Presentado posteriormente diversas complicaciones, de las cuales la infertilidad sigue siendo una de las más frecuentes, alterando la calidad de vida de estos pacientes. Dentro de los factores asociados a infertilidad en sobrevivientes de cáncer en la infancia, descritos para ambos sexos, se encuentran el tratamiento de quimioterapia con agentes alquilantes, metales pesados y alquilantes no clásicos, así como la combinación de éstos con radiación radiación pélvica o testicular, ésta última en el caso de los hombres, o bien con irradiación de cuerpo entero. En mujeres, aunado a lo anterior, la edad postmenarquia también es un factor de riesgo.

Acerca de este tema se han realizado estudios, por lo cual la información que se tiene actualmente es variada. Sin embargo, las últimas guías publicadas acerca del seguimiento a largo plazo de los pacientes sobrevivientes del cáncer en la infancia, se publicaron en el año 2008, en las cuales se indica que no existe una evidencia suficiente que sustente de manera sólida la asociación de infertilidad con los factores de riesgo antes descritos. Desde entonces, ha habido modificaciones en relación a los tratamientos, aparición de nuevos agentes, decremento de la utilización de radioterapia o su combinación con algunos quimioterapéuticos, por lo cual se debe de realizar un análisis actualizado sobre la investigación realizada hasta el momento a fin de determinar el estado del conocimiento sobre este tema. De ahí que surgen las siguientes preguntas:

Preguntas de investigación

1. ¿Cuál es la probabilidad fertilidad en los pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia en comparación con la población general?
2. ¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados a infertilidad en los pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia?

Objetivo general

1. Realizar una revisión sistemática los estudios publicados para determinar la frecuencia y factores de riesgo asociados a la infertilidad en pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia.

Objetivos específicos

1. Determinar la probabilidad de fertilidad en mujeres sobrevivientes de cáncer en la infancia en comparación con la población general.
2. Determinar la probabilidad de engendrar en hombres sobrevivientes de cáncer en la infancia en comparación con la población general.
3. Determinar los factores de riesgo asociados a infertilidad en mujeres sobrevivientes de cáncer en la infancia.
4. Determinar los factores de riesgo asociados a infertilidad en hombres sobrevivientes de cáncer en la infancia.

Hipótesis específicas

1. Las mujeres sobrevivientes de cáncer en la infancia tienen mayor riesgo de infertilidad en comparación con las mujeres de la población general.
2. Los hombres sobrevivientes de cáncer en la infancia tienen menor probabilidad de engendrar en comparación con los hombres de la población general.
3. Los factores de riesgo asociados a infertilidad en mujeres sobrevivientes de cáncer en la infancia son: edad al momento de diagnóstico de cáncer, inicio de tratamiento oncológico después de la menarquia, tratamiento quimioterapéutico con agentes alquilantes, metales pesados y alquilantes no clásicos, mayor dosis acumulada de agentes alquilantes, tratamiento combinado de agentes alquilantes con radiación pélvica o de cuerpo entero.
4. Los factores de riesgo asociados a infertilidad en hombres sobrevivientes de cáncer en la infancia son: tratamiento quimioterapéutico con agentes alquilantes, metales pesados y alquilantes no clásicos, mayor dosis acumulada de agentes alquilantes, tratamiento combinado de agentes alquilantes con radiación testicular o de cuerpo entero.

JUSTIFICACIÓN

Diversos estudios han establecido que un número importante de sobrevivientes de cáncer pediátrico experimenta secuelas crónicas de salud como resultado de la enfermedad o bien de su tratamiento. En el Estudio de Sobrevivientes de Cáncer Pediátrico, una investigación retrospectiva multi-céntrica de cohorte que ha estado monitoreando los resultados de salud de más de 20,000 sobrevivientes de cáncer pediátrico a largo plazo por más de 15 años, los investigadores estimaron una incidencia acumulativa de 73.4% de al menos un problema crónico de salud hacia los 40 años de edad entre los 10,397 adultos participantes (edad media 26.6 años); y se prevé que más del 40% experimente una condición crónica severa que amenace la vida o que sea fatal. Siendo la infertilidad una de las complicaciones más comunes que alteran la vida de los adultos tratados por cáncer durante la infancia.

Debido a que una revisión sistemática sintetiza los resultados de los estudios disponibles y en base a la calidad de los estudios realizados, proporciona el nivel de evidencia sobre la eficacia de las intervenciones en temas de salud. De esta forma, sus resultados proporcionan información sobre el estado de los conocimientos, en un momento determinado, acerca de una intervención o un tema en particular para conocer la utilidad en una condición de salud específica. Por esta razón, consideramos que con este estudio se generará información que podrá utilizarse para aplicar los resultados en los niños que atendemos, o bien, dará directrices para la realización de nuevos estudios que podrán contribuir a mejorar la fertilidad en los pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia.

Es importante realizar una revisión sistemática de los estudios realizados en base a la fertilidad de los pacientes sobrevivientes de cáncer pediátrico, ya que es necesario contar con una información precisa para determinar el impacto de las modalidades de tratamiento contra el cáncer, incluyendo procedimientos quirúrgicos específicos, tipo y dosis acumulativas de agentes quimioterapéuticos, así como dosis de radioterapia sobre la probabilidad de fertilidad en adultos sobrevivientes de cáncer pediátrico. Esperamos que la información sirva de guía para las instituciones donde atienden pacientes hemato-oncológicos, como lo es el caso de nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de realización del estudio: UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Diseño: Revisión sistemática de la literatura.

Universo de trabajo: Estudios primarios u originales acerca de la infertilidad en pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia publicados entre 1988 y abril de 2015.

Criterios de inclusión:

1. Estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos.
2. Estudios donde se hayan evaluado pacientes sobrevivientes de cáncer, cuya enfermedad ocurrió antes de los 21 años de edad.
3. Estudios en los que se haya evaluado la frecuencia de infertilidad o fertilidad en pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia.
4. Estudios que describan los factores de riesgo asociados a infertilidad en los pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia.
5. Estudios publicados en idioma inglés o español.

Criterios de exclusión

1. Estudios sobre factores de riesgo en los que no se especifique de forma detallada el tratamiento recibido, como tipo y dosis de quimioterapia, sitio y dosis de radioterapia.
2. Estudios en los que no se describa la forma para evaluar la fertilidad.
3. Estudios en los que se haya realizado una intervención para preservar la fertilidad en los sobrevivientes de cáncer en la infancia.
4. Publicaciones descritas como reportes de casos.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Unidad o categoría
Año de publicación del estudio	Año en que fue publicado el estudio	Demográfica	Cualitativa nominal	Año publicación
País de origen del estudio	País de origen del autor principal	Demográfica	Cualitativa nominal	Nombre del país
Número de pacientes incluidos en el estudio	Número de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio	Demográfica	Cuantitativa discreta	Número pacientes
Tipo de estudio	Clasificación del estudio de acuerdo al tiempo de aplicación del mismo	Demográfica	Cualitativa nominal	- Longitudinal - Transversal
Infertilidad	De acuerdo a lo especificado por el autor del artículo en el apartado de metodología y resultados.	Dependiente	Cualitativa nominal	Imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección regular.
Edad al momento de evaluación fertilidad	De acuerdo a lo especificado por el autor del artículo en el apartado de metodología y resultados.	Independiente	Cuantitativa discreta	Años
Edad al diagnóstico del cáncer	De acuerdo a lo especificado por el autor del artículo en el apartado de metodología y resultados.	Demográfica	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	De acuerdo a lo especificado por el autor del artículo en el apartado de metodología y resultados.	Independiente	Cualitativa nominal	- Femenino - Masculino
Tipo de cáncer	De acuerdo a lo especificado por el autor del artículo en el apartado de metodología y resultados.	Independiente	Cualitativa nominal	-Linfoma no Hodgkin -Tumor de Wilms -Neuroblastoma -Sarcomas -Leucemia linfoblástica aguda -Leucemia mieloblástica aguda -Etc.

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Unidad o categoría
Tipo de tratamiento	De acuerdo a lo especificado por el autor del artículo en el apartado de metodología y resultados.	Independiente	Cualitativa nominal	- Quimioterapia - Radioterapia - Cirugía
Tipo de quimioterapia	De acuerdo a lo especificado por el autor del artículo en el apartado de metodología y resultados.	Independiente	Cualitativa nominal	-Cisplatino -Arabinósido de citosina -Doxorrubicina -Vinblastina -Etopósido -Ciclofosfamida -Mostaza nitrogenada -Procarbazina -Busulfán -Clorambucil -Etc.
Dosis de quimioterapia	De acuerdo a lo especificado por el autor del artículo en el apartado de metodología y resultados.	Independiente	Cuantitativa	mg/m ²
Sitio de radioterapia	De acuerdo a lo especificado por el autor del artículo en el apartado de metodología y resultados.	Independiente	Cualitativa	SNC Tórax Abdomen Ovario/Útero Testículos
Dosis de radioterapia	De acuerdo a lo especificado por el autor del artículo en el apartado de metodología y resultados.	Independiente	Cuantitativa	Gy
Tipo de cirugía	De acuerdo a lo especificado por el autor del artículo en el apartado de metodología y resultados.	Independiente	Cualitativa nominal	- Orquiectomía - Ooforectomía

Descripción general del estudio

1. Antes de iniciar el estudio, se solicitó aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría.
2. Se consultaron las bases de datos de PubMed, Embase y Cochrane en busca de los títulos y resúmenes de estudios publicados acerca de la infertilidad en pacientes sobrevivientes de cáncer en la infancia en el periodo comprendido entre enero de 1988 a abril de 2015.
3. La estrategia de búsqueda se incluyeron los siguientes términos MESH o palabras clave: *childhood cancer, infertility, gonadal dysfunction, survivor, type of chemotherapy, doses of chemotherapy, radiation site, radiation dose*.
4. Dos personas independientes al estudio revisaron los títulos y resúmenes, determinando si cumplen con los criterios de inclusión. De éstos se seleccionaron solamente los estudios donde ambos evaluadores coincidan.
5. Se buscó en extenso los títulos y resúmenes seleccionados, tanto en vía electrónica como en bibliotecas.
6. Se realizó nuevamente la revisión por pares, al disponer de los artículos completos, con el fin de determinar si cumplen con los criterios de selección. Los estudios seleccionados serán donde ambos evaluadores coincidan; en caso de desacuerdo, la determinación de incluir o excluir algún artículo se hará por consenso entre los revisores.
7. Se procedió a la extracción de las variables del estudio, de los artículos seleccionados, en una tabla de evidencia (Anexo 1). Dicha extracción también se realizó por pares; en caso de desacuerdo, la determinación de incluir o excluir algún dato se hizo por consenso entre los revisores.
8. Terminada la extracción de las variables del estudio, se realizó la redacción de la tesis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido a lo heterogéneo de los diferentes estudios, no fue posible realizar meta-análisis. De esta forma los datos se presentan de forma descriptiva, tomando en cuenta la escala de medición de las variables; las variables cualitativas se expresaron como números absolutos y porcentajes. Mientras que para las variables cuantitativas, como porcentajes y promedios.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se considera un estudio sin riesgo en base al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, ya que se trata de una revisión retrospectiva de la literatura.

Previo al inicio del estudio, se solicitó la autorización por el Comité Local de Investigación en Salud, el cual fue aprobado con número de registro R-2014-3603-31.

RESULTADOS

Estrategia de búsqueda

En la Figura 1 se muestra la secuencia que se llevó a cabo para la selección de los estudios. A partir de la búsqueda en Medline, Embase y Cochrane se identificaron 548 títulos y resúmenes, que incluían los criterios de búsqueda. Después de su revisión, se seleccionaron y revisaron de manera completa 91 (16.6%), de los cuales se descartaron 83, ya que 45 no cuenta con variable de desenlace, 20 artículos de revisión, 9 noticias, 6 editoriales, 5 se descartaron ya que no cumplieron con la edad al diagnóstico de cáncer menor a 21 años. De esta manera, esta revisión sistemática se constituyó por 8 publicaciones; sin embargo, corresponden a 6 estudios originales ya que hubo 2 publicaciones de 2 estudios.

Características de los estudios incluidos

En la tabla 1 se describen las características generales de los estudios incluidos. Los estudios se publicaron en el periodo comprendido de 1998 a 2014^{12,13,22-27}, realizados en los siguientes países, Inglaterra²², Finlandia²³, Francia²⁴, Italia²⁵ y Estados Unidos^(12,13,26,27). En cuanto al sexo de los pacientes incluidos, 2 se estudiaron la infertilidad en hombres y mujeres^{22,23}, 1 sólo en hombres⁽²⁷⁾ y 3 sólo en mujeres^{12,24,26}. El número de pacientes varió de 84²² a 11 320²³. En tres estudios se utilizó grupo de comparación^{12,13,23} el cuál fue por lo general, hermanos de los sobrevivientes.

El tipo de cáncer fue variado; en todos los estudios se incluyeron diversos tipos de cáncer, siendo el más frecuente la leucemia en cinco de los estudios^{12,13,22,23,25}. En cuanto la edad al momento del diagnóstico, la mediana se describió sólo en el estudio de Stevens siendo de 7 años 8 meses²² y en el estudio de Sudour siendo de 11 años²⁴, así mismo en el estudio de Madanat se incluyeron adultos jóvenes, sin embargo se realiza el análisis en tres grupos: de 0 a 14 años, de 15 a 19 años y 20 a 34 años²³. De igual manera en el estudio de Dama se incluyeron pacientes de 0 a 14 años, divididos en tres grupos: de 1 a 4 años, de 5 a 9 años y de 10 a 14. En los estudios de Green en 2009 y 2010 se estudiaron pacientes de 0 a 21 años de edad, grupos de 0 a 4 años, de 5 a 9 años, de 10 a 14 años, de 15 a 19 años y mayores de 20 años. Con relación al momento de la evaluación en tres de los estudios se realizó después de los 20 años, con medianas de 22 años 10 meses²², 27 años²⁴ y 28.5 años²⁵, el cuarto estudio solamente se describe que fue en mayores de 16 años²³, en los dos restantes se evaluaron pacientes de 15 a 44 años de edad^{12,13}.

Evaluación de la fertilidad/Infertilidad

La evaluación de la infertilidad o fertilidad se realiza principalmente como riesgo relativo de embarazo en cuatro de los seis estudios ^{12,13,23,25}. De los estudios restantes, en uno se determina la prevalencia de infertilidad ²² y en el restante se analiza la presencia de embarazo en mujeres que recibieron radioterapia abdominal ²⁴.

Como se observa en la tabla 1, En el estudio realizado en Finlandia, Madanat 2008, realiza un estudio en 25 784 (11 985 hombres y 13 799 mujeres) sobrevivientes de cáncer infantil y en la adultez temprana, y se compara con una cohorte de 44 611 hermanos (22 971 hombres y 21 640 mujeres) se realiza un análisis con el modelo de regresión de Cox de la probabilidad del primer y segundo embarazo, por grupos de edad de 0 a 14 años, 15 a 19 años y de 20 a 34 años y por sexo²³.

En 2009, en un estudio realizado en Italia, Dama evalúa la fertilidad en 551 mujeres al comparar el número de hijos nacidos vivos observados en los sobrevivientes de de cáncer infantil con los esperados de acuerdo a la tasa de fertilidad de la población femenina de Piedmont, acorde a la edad y al periodo de tiempo en específico ²⁵.

En los estudios realizados por Green en Estados Unidos en 2009 en 5,149 mujeres participantes del CCSS y 1,441 hermanas de las mismas, y 2010 en 6,224 hombres participantes del CCSS y 1,390 hermanos de los mismos, se utilizó una metodología similar para evaluar la fertilidad. Se investigó la edad del primer embarazo y se obtuvo la probabilidad de acuerdo al modelo de Cox de esta ocurrencia en comparación con hermanos de las mismas características, se ajustó de acuerdo a la edad, etnia, nivel educativo, estado civil, fumador o no y en un segundo modelo se realiza ajuste de acuerdo a la escala de dosis acumulada de agentes alquilantes, radiación ^{12,13}.

Stevens en el 1998 publicó un estudio con una cohorte longitudinal donde se incluyen 290 pacientes (hombres y mujeres) donde se evalúan los efectos a largo plazo del tratamiento. Se obtuvo la información en la cita anual o bianual de seguimiento, a través de un cuestionario semi-estructurado donde se les preguntó la presencia de embarazo posterior a un año de iniciar relaciones sexuales sin protección ²².

En 2009, Sudour realiza un estudio en Francia donde se estudiaron a 84 mujeres que recibieron radioterapia abdominal, se consideró el término de fertilidad como la habilidad de concebir, en base a lo cual se dividieron las mujeres en tres grupos: Fertil (F1), mujeres en las que se ha registrado por lo menos un embarazo; potencialmente fértil (F2): mujeres

con desarrollo puberal normal, ciclos menstruales regulares, con posibilidad de concebir, aún no se registra embarazo; difícilmente fértil (F3): No cuenta con ciclos menstruales regulares, para el estudio se consideran infértiles²⁴.

Resultados de la evaluación de la fertilidad/infertilidad

De acuerdo a lo anterior y como se observa en la Tabla 1 se obtuvieron los siguientes resultados: En el estudio de Stevens, se calculó una prevalencia de infertilidad del 14% en el total de pacientes estudiados²². En el estudio realizado por Madanat, se realiza un análisis de probabilidad del primer y segundo embarazo, por grupos de edad de 0 a 14 años, 15 a 19 años y de 20 a 34 años y por sexo. Reportando en hombres de 0 a 14 años un RR de embarazo de 0.51 (IC95% 0.46-0.57) y de 15 a 19 años un RR de embarazo de 0.70 (IC95% 0.63-0.79). En mujeres de 0 a 14 años un RR de embarazo de 0.62 (IC95% 0.56-0.68) y en mujeres de 15 a 19 años RR de embarazo de 0.64 (IC95% 0.58-0.70)²³.

En el estudio de Soudour, 2009, se reportó por lo menos un embarazo en 28 de las 84 participantes (33%), 34 (40%) se consideraron potencialmente fértiles y 22 (27%) como difícilmente fértiles²⁴.

En el estudio de Dama, 2009 muestra que las mujeres sobrevivientes de cáncer infantil, tienen una razón de número de hijos observados/esperados de 0.59 (IC95% 0.51-0.69), lo que se refleja en un 41% de probabilidad más baja de tener un hijo en comparación con la población general²⁵.

Otro estudio realizado en 2009 por Green en Estados Unidos se estimó el riesgo relativo (RR) de fertilidad en mujeres de acuerdo al grupo de edad al diagnóstico, encontrando en general un RR de embarazo de 0.81 (IC95% 0.73-0.90) en comparación con las hermanas de participantes¹².

Finalmente, Green en 2010, realiza un estudio similar, en esta ocasión en hombres y se encontró un hazard ratio (HR) de engendrar un embarazo 0.56 (IC95% 0.49-0.63) en comparación con los hermanos de los participantes, realizando un ajuste con la etnia, estado civil y nivel educativo¹³. En una publicación subsecuente del mismo estudio, realizada por Wasilewski-Masker en 2014, se determina la prevalencia de infertilidad en los sobrevivientes de cáncer infantil, de acuerdo al autoreporte realizado a través de una encuesta encontrando una prevalencia de infertilidad de 46%²⁷.

Factores de riesgo para infertilidad

Dentro de los estudios incluidos, sólo en 3 se realiza análisis de los factores de riesgo para infertilidad ^{12,13,24}. En 2009, Sudour realiza un estudio en Francia donde se estudiaron a 84 mujeres que recibieron radioterapia abdominal, de las cuales 27 se incluye radioterapia en la pelvis, se determinó el número de mujeres que lograron por lo menos un embarazo, las cuales fueron sólo 28 (33%), de las cuales el 82% recibió radioterapia abdominal que excluye la pelvis y el 18% recibió radioterapia abdominal que incluye la pelvis. Del grupo que se consideró como potencialmente fértil, 29 (85.2%) recibieron radioterapia abdominal que excluye la pelvis y del grupo difícilmente fértil, 17 (77.2%) participantes recibieron radioterapia que incluye la pelvis, por lo que se considera la radioterapia que incluye la pelvis incrementa el riesgo de infertilidad de manera significativa ²⁴.

En los estudios publicados por Green en 2009 ¹² y 2010 ¹³ en los cuales se establece el riesgo relativo (RR) de fertilidad, se analizaron también los factores de riesgo que disminuyen la posibilidad de embarazo. Green 2009, en el estudio realizado en mujeres, estima el RR de embarazo al comparar edad al diagnóstico, aspectos sociales, educación, etnia y tratamiento entre los participantes de CCSS. En cuanto la edad al diagnóstico se encontró un RR de embarazo 1.85 (IC95% 1.44 - 2.38) en edad de 0 a 4 años. Con relación al estado civil, se encontró un RR de embarazo de 5.14 (IC95% 4.28-6.18) en los participantes actualmente casadas. Así mismo se analiza de acuerdo a la escala de dosis acumulada de agente alquilante, la cual fue calculada al sumar el valor del tercil (1,2 o 3) de cada agente alquilante que recibió cada paciente, otorgando una escala de 0 a 11, donde una calificación de 0 fue asignada a los pacientes no expuestos. Se encontró con una calificación de 1, un RR de 0.90 (IC95% 0.69 – 1.18) y en una calificación de 6 o más un RR de 0.76 (IC95% 0.49-1.19). En cuanto a quimioterapéutico individual sólo se encontró disminución de la probabilidad de embarazo estadísticamente significativa en el uso de ciclofosfamida, que se encuentra un RR de 0.80 (IC95% 0.68-0.93) y con el uso de lomustina con un RR de embarazo de 0.44 (IC95% 0.24-0.80). De igual manera en el mismo estudio se evalúa la radioterapia, se observó una disminución de la posibilidad de embarazo en las mujeres que recibieron radioterapia en ovario y/o útero siendo estadísticamente significativa en dosis de 5.0 Gy a 10.0 con RR de embarazo de 0.56 (IC95% 0.37 – 0.85) y con dosis mayores de 10.0 Gy, con un RR de embarazo de 0.18 (IC95% 0.13 a 0.26). En cuanto a la radioterapia a hipotálamo o pituitaria se observó una disminución de la probabilidad de embarazo, estadísticamente significativa en mujeres que

recibieron dosis mayores de 30.0 Gy con un RR de embarazo 0.61 (IC95% 0.44 a 0.83) ¹². En una publicación subsecuente de Green en 2011, se realiza un análisis a dosis menores de radioterapia hipotálamica/pituitaria, reportando disminuida la posibilidad de embarazo con dosis de 22.0 Gy a 27.9 Gy con un RR de embarazo de 0.67 (IC95% 0.53-0.84) y con dosis mayores de 27.0 Gy, se reporta con RR de embarazo de 0.65 (IC95% 0.46 – 0.92) ²⁶.

En un estudio, similar al anterior, realizado en hombres Green et al en 2010, se analiza la posibilidad engendrar un hijo, de igual manera se realiza ajuste de acuerdo a la edad al diagnóstico, estado civil, educación y etnia, en un modelo multivariable de acuerdo a la escala de dosis acumulada de agente alquilante. En cuanto a la edad al diagnóstico se encontró un HR a la edad de 0 a 4 años de 1.80 (IC95% 1.31-2.47) en comparación con los pacientes de 15 a 20 años, concluyendo que la menor edad al diagnóstico confiere mayor probabilidad de engendrar un hijo. Así mismo los pacientes actualmente casados cuentan con mayor probabilidad de engendrar un hijo, con HR 9.64 (IC95% 7.23-12.85), los anteriormente casados con HR de 6.36 (IC95% 4.40-9,20) en comparación con los que son solteros. De acuerdo a la escala de dosis acumula de agente alquilante (la cual se realiza como se describió previamente en el estudio realizado en mujeres), se encontró una disminución de la fertilidad desde una calificación de 2, HR 0.67 (IC95% 0.51-0.88), con una calificación de 4 se reportó un HR de 0.34 (IC95% 0.22-0.66) y siendo aun menor la probabilidad de embarazo con calificación de 6 a 11 con un HR de 0.16 (IC95% 0.08-0.32), considerando una disminución de la fertilidad al incrementar la dosis acumulada de agente alquilante. Así mismo se realizó análisis con agente quimioterapéuticos individuales sin embargo sólo se encontró disminución de la fertilidad con el uso de ciclofosfamida y procarbazina. En el caso de la ciclofosfamida con dosis acumulada de 9,360 – 14,3802 mg/m² se encontró un HR de 0.42 (IC95% 0.31 – 0.57) en comparación con los pacientes que no recibieron ciclofosfamida. De igual manera los participantes que recibieron procarbazina presentan disminución de la fertilidad, con dosis acumuladas que se encuentran en el tercil 2 que corresponde a dosis de 4,201 mg/m² a 6,999mg/m², con un HR de 0.48 (IC95% 0.26 – 0.87) o en el tercil 3, que corresponde a dosis de 7,000 a 58,560mg/m² con un HR de 0.17 (IC95% 0.07 – 0.41), en comparación con los participantes que no recibieron procarbazina. En cuanto a la radioterapia se encontró que la administración de radioterapia a hipotálamo o pituitaria no afecta de la fertilidad. En cambio, los participantes que recibieron radioterapia testicular mayor de 7.5 Gy tuvieron menor probabilidad de engendrar un hijo, con un HR de 0.12 (IC95% 0.02- 0.64), en

comparación con los que no recibieron radioterapia testicular ¹³. En el Anexo se encuentra mayor información sobre los estudios incluidos.

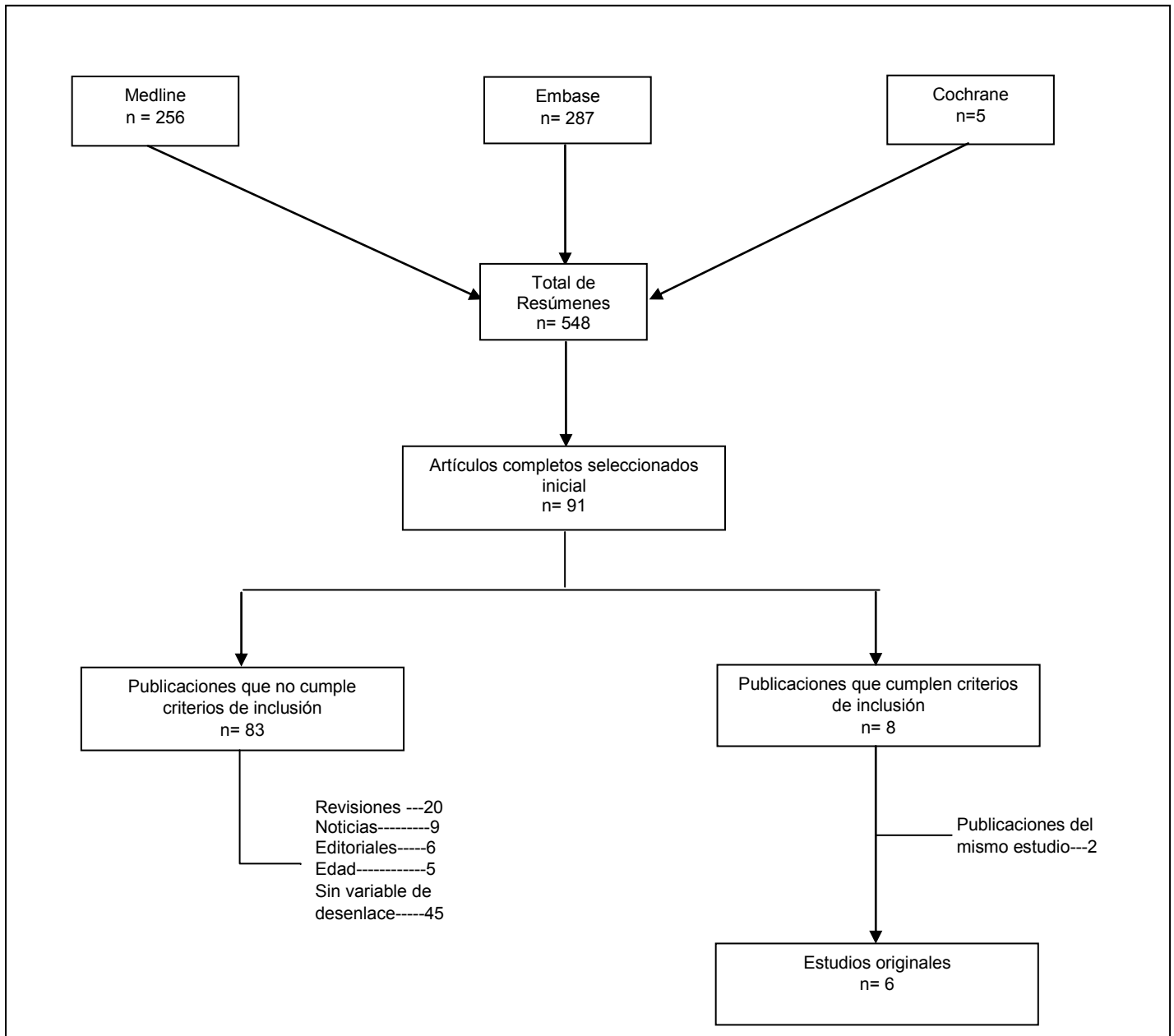


Figura 1. Flujograma para la selección de los estudios que integran la revisión sistemática

TABLA 1. Características generales de los estudios

No	Autor, año país	Tipo de Estudio	Número de Participantes	Edad al diagnóstico	Edad al estudio	Diagnósticos	Variable de Desenlace	Resultados															
1	Stevens, 1998 Inglaterra ⁽²²⁾	Cohorte	N=290 Hombres y mujeres	Mediana: 7 años 8 meses (0-16 años 6 meses)	Mediana 22 años 10 meses (18 -35 años)	Leucemia Enfermedad de Hodgkin Tumores SNC Tumor de Wilms Otros	Prevalencia de Infertilidad	Infertilidad -N= 40 -14%															
2	Madanat, 2008 Filandia. ⁽²³⁾	Cohorte Comparativa	Hombres: N=9185 Mujeres 11 N=320 Hermanos N=44,611	0-14 años 15-19 años	Mayores de 16 años	Leucemia, Linfoma, SNC, SNP, retinoblastoma, Tumores renales, Hepáticos, Tumores óseos, Sarcomas de tejidos blandos, Células Germinales, Otros carcinomas, Otras no especificadas.	Probabilidad de Embarazo	RR de Embarazo Hombres: 0-14 años--- 0.51 15-19 años: 0.70 RR de Embarazo Mujeres: 0-14 años--- 0.62 15-19 años: 0.64															
3	Sudour, 2009 Francia ⁽²⁴⁾	Cohorte	84 pacientes Mujeres	Mediana: 11.3 años (10 meses – 17.6 años)	Mediana: 27.1 años (18-45 años)	Nefroblastoma Tumor de células germinales Tumores óseos o de tejidos blandos Neuroblastoma Linfoma de Hodgkin	Prevalencia de casos de cada definición: Fértil Potencialmente fértil Difícilmente fértil	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT abdominal N=57</th> <th>RT que incluya la pelvis N=27</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fértil N=28</td> <td>82%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>Potencialmente Fértil N=34</td> <td>85.3%</td> <td>14.7%</td> </tr> <tr> <td>Difícilmente Fértil N=22</td> <td>22.7%</td> <td>77.2%</td> </tr> </tbody> </table>		RT abdominal N=57	RT que incluya la pelvis N=27	Fértil N=28	82%	18%	Potencialmente Fértil N=34	85.3%	14.7%	Difícilmente Fértil N=22	22.7%	77.2%			
	RT abdominal N=57	RT que incluya la pelvis N=27																					
Fértil N=28	82%	18%																					
Potencialmente Fértil N=34	85.3%	14.7%																					
Difícilmente Fértil N=22	22.7%	77.2%																					
4	Dama, 2009 Italia ⁽²⁵⁾	Cohorte	Mujeres N=551	0-4 años N=364 5-9 años N=366 10-14 años N=507	Mediana 28.5 años	-Leucemias -Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales -Sistema Nervioso Central y tumores intracraneanos e intraespinales	Proporción de embarazos observados/esperados	Proporción de Embarazo de acuerdo a la edad: 0-4 años-----0.58 5-9 años-----0.68 10-14 años-----0.55 General-----0.59															
5	Green, 2009 Estados Unidos ⁽¹²⁾	Cohorte comparativa	Pacientes: N=5149 Mujeres Hermanas N= 1,441	0-4 años N=1798 5-9 años N=1245 10-14 años N=1181 15-19 años N=807 >20 N=118	15-44 años	Leucemia Tumor de SNC Linfoma de Hodgkin Linfoma No Hodgkin Tumor renal (Wilm) Neuroblastoma Sarcoma de Tejidos blandos Tumores óseos	Probabilidad de Embarazo	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad al Diagnóstico</th> <th>RR</th> <th>IC 95%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-4 años</td> <td>1.85</td> <td>1.44-2.38</td> </tr> <tr> <td>5-9 años</td> <td>1.25</td> <td>1.03-1.51</td> </tr> <tr> <td>10-14 años</td> <td>1.25</td> <td>1.00-1.57</td> </tr> <tr> <td>15-20 años</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>RR general: 0.81</p>	Edad al Diagnóstico	RR	IC 95%	0-4 años	1.85	1.44-2.38	5-9 años	1.25	1.03-1.51	10-14 años	1.25	1.00-1.57	15-20 años	1.00	
Edad al Diagnóstico	RR	IC 95%																					
0-4 años	1.85	1.44-2.38																					
5-9 años	1.25	1.03-1.51																					
10-14 años	1.25	1.00-1.57																					
15-20 años	1.00																						
6	Green, 2010 Estados Unidos ⁽¹³⁾	Cohorte comparativa	Pacientes Hombres N=6224 Hermanos N=1390	0-4 años N= 1944 5-9 años N=1638 10-14 años N=1470 15-19 años N=1057 >20 años N=115	15-44 años	Leucemia Tumor de SNC Linfoma de Hodgkin Linfoma No Hodgkin Tumor renal (Wilm) Neuroblastoma Sarcoma de Tejidos blandos Tumores óseos	Probabilidad de Embarazo	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad al Diagnóstico</th> <th>HR</th> <th>IC 95%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-4 años</td> <td>1.80</td> <td>1.31-2.47</td> </tr> <tr> <td>5-9 años</td> <td>1.16</td> <td>0.89-1.50</td> </tr> <tr> <td>10-14 años</td> <td>0.95</td> <td>0.76-1.18</td> </tr> <tr> <td>15-20 años</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>HR general: 0.56</p>	Edad al Diagnóstico	HR	IC 95%	0-4 años	1.80	1.31-2.47	5-9 años	1.16	0.89-1.50	10-14 años	0.95	0.76-1.18	15-20 años	1.00	
Edad al Diagnóstico	HR	IC 95%																					
0-4 años	1.80	1.31-2.47																					
5-9 años	1.16	0.89-1.50																					
10-14 años	0.95	0.76-1.18																					
15-20 años	1.00																						

No	Autor, año país	Tipo de Estudio	Número de Participantes	Edad al diagnóstico	Edad al estudio	Diagnósticos	Variable de Desenlace	Resultados																		
7	Green, 2011 Estados Unidos ⁽²⁶⁾	Cohorte	Pacientes: N=3619 Mujeres	0-4 años N=1614 5-9 años N=764 10-14 años N=713 15-19 años N=467 20 años N=61	15-49 años	Leucemia Tumores de Sistema Nervioso Central Enfermedad de Hodgkin Linfoma No Hodgkin Tumor de Wilms Neuroblastoma Sarcoma de tejidos blandos Osteosarcoma	Probabilidad de embarazo	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis de radioterapia Hipotalámica/pituitaria</th> <th>HR</th> <th>IC 95%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0 - < 1500 cGy</td> <td>0.88</td> <td>0.71-1.10</td> </tr> <tr> <td>> 15000 – < 2200 cGy</td> <td>1.04</td> <td>0.79-1.36</td> </tr> <tr> <td>> 2200 a > 2700 cGy</td> <td>0.67</td> <td>0.53-0.84</td> </tr> <tr> <td>> 2700 cGy</td> <td>0.65</td> <td>0.46-0.92</td> </tr> </tbody> </table>	Dosis de radioterapia Hipotalámica/pituitaria	HR	IC 95%	0	1.00		0 - < 1500 cGy	0.88	0.71-1.10	> 15000 – < 2200 cGy	1.04	0.79-1.36	> 2200 a > 2700 cGy	0.67	0.53-0.84	> 2700 cGy	0.65	0.46-0.92
Dosis de radioterapia Hipotalámica/pituitaria	HR	IC 95%																								
0	1.00																									
0 - < 1500 cGy	0.88	0.71-1.10																								
> 15000 – < 2200 cGy	1.04	0.79-1.36																								
> 2200 a > 2700 cGy	0.67	0.53-0.84																								
> 2700 cGy	0.65	0.46-0.92																								
8	K Wasilewski-Masker, 2014 Estados Unidos ⁽²⁷⁾	Cohorte	1622 Hombres	0-4 años N= 553 5-9 años N=360 10-14 años N=377 15 o mas N=332	Mayores de 20 años	Leucemia Linfoblastica aguda Otras leucemias Tumor de SNC Linfoma de Hodgkin Linfoma No Hodgkin Tumor renal (Wilm) Neuroblastoma Sarcoma de Tejidos blandos Sarcoma de Ewing Tumores óseos Otros tumores óseos	Prevalencia de Infertilidad	Prevalencia de infertilidad de acuerdo a la edad al diagnóstico 0-4 años 36.1% 5-9 años 38.7% 10-14 años 48.9% 15-20 años 41.6% General 46%																		

RR= Riesgo relativo

HR= Hazard ratio

DISCUSIÓN

Durante los últimos años la mortalidad de pacientes tratados por cáncer infantil ha disminuido, con tasas actuales de curación que ascienden a más de 75%, gracias a la utilización de quimioterapia potente, la mejoría de las técnicas quirúrgicas y de radiación, así como un diagnóstico oportuno ⁽²⁾. Debido a lo cual el número de sobrevivientes del cáncer infantil es cada vez mayor. Sin embargo, muchos de estos sobrevivientes tienen un importantes afecciones en la salud, siendo las mejor conocidas el daño endocrinológico, nefrotoxicidad y amputación. Otros efectos son aparentemente no significativos hasta la edad adulta como la cardiotoxicidad, una segunda neoplasia e infertilidad ²².

Los problemas de fertilidad son una de las consecuencias que se han estudiado en sobrevivientes de cáncer infantil. En este estudio nos propusimos realizar una revisión de la literatura en búsqueda de información sobre la frecuencia de infertilidad y sus factores de riesgo relacionados en sobrevivientes de cáncer en la infancia, por lo cual, después llevar a cabo una revisión extensa de la literatura se identificaron 6 estudios que están descritos en 8 publicaciones ^{12,13,22-27}; en este grupo de estudios se pudo determinar que se han estudiado diferentes tipos de cáncer, siendo las leucemias la neoplasia más frecuente. En general, se describen poblaciones con edad al diagnóstico menores de 21 años, sólo en una publicación se incluyen pacientes hasta 34 años de edad, sin embargo la información se separa de acuerdo a 3 grupos de edad al diagnóstico, de 0 a 14 años, de 15 a 19 años y de 20 a 34 años, por lo que sólo se utilizó la información de los primeros dos grupos. ²³

En análisis de la fertilidad/infertilidad se realizó principalmente como riesgo relativo de embarazo ^{12,13,23}, en otro estudio como proporción de embarazos observados/esperado de acuerdo a estadísticas poblaciones ²⁵, y finalmente como prevalencia de infertilidad en los pacientes estudiados ²². La presencia y/o ausencia de embarazo, en estos estudios, es una manera más cercana a la realidad de evaluar la fertilidad, lo que se apega a la definición de infertilidad descrita por la OMS que señala la infertilidad como la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección regular. Es importante señalar que si bien, son pocos los estudios que se incluyeron en la presente revisión, a pesar del uso de 3 bases de datos (PubMed, Embase y Cochrane), sólo se seleccionaron estudios que aportara información sobre la prevalencia de infertilidad y/o probabilidad de embarazo. Existen otras múltiples publicaciones donde se ha evaluado los problemas de fertilidad de otra forma, tales como alteraciones hormonales que

conllevar a insuficiencia ovárica en mujeres y alteraciones en la calidad del semen en hombres considerándolos infértiles como se ha descrito en una tesis realizada en 2015, donde se encontró una frecuencia de azoospermia desde 18% hasta 91% con un promedio de 48.5% y oligospermia con una frecuencia que varió de 15% hasta 45.8%, con un promedio de 20%, considerando estas alteraciones como el mejor predictor de la toxicidad de las células germinales después de la terapia del cáncer ²⁸.

En los resultados se observó en general que la posibilidad de embarazo fue menor en los sobrevivientes de cáncer infantil en comparación con sus hermanos o lo esperado para la población con RR de embarazo que se encontraron entre 0.51 ²³ a 0.81 ¹². En las últimas décadas se han realizado cambios a los esquemas de quimioterapia a fin de disminuir los efectos a largo plazo sin disminuir la sobrevivencia ⁴. Sin embargo la infertilidad no se ha visto completamente favorecida en este sentido. De acuerdo a los estudios revisados, la probabilidad de embarazo en hombres de acuerdo a la edad al diagnóstico de 0 a 14 años se mantiene similar a lo largo del tiempo, con RR de engendrar un embarazo en 1953 a 1962 0.61 (IC95% 0.49-0.76) y en 1993 a 2004 reportada un RR 0.57 (IC95% 0.31-1.04). Por el contrario en hombres de 15 a 19 años al momento del diagnóstico, se ha visto disminuida la probabilidad de engendrar embarazo a lo largo del tiempo hasta la actualidad, siendo inicialmente en 1953 a 1962 un RR de 0.82 (IC 0.59-1.14) y en últimas épocas de 1993 a 2004 un RR de 0.52 (IC95% 0.39-0.70). Sin embargo en las mujeres se ha mantenido un probabilidad de embarazo similar, encontrando en mujeres con edad al diagnóstico de 0 a 14 años un RR de embarazo de 0.70 (IC95% 0.56-0.87) en el tiempo comprendido entre 1953 a 1962 y siendo de 0.67 (IC95% 0.43-1.05) entre 1993 a 2004. Con un comportamiento similar en mujeres de 15 a 19 años al momento del diagnóstico ²³. Es importante mencionar que en estos estudios se evalúa a los sobrevivientes de manera general, sin tomar en cuenta el deseo de embarazo u otros factos psicosociales, como la edad al momento de la evaluación, ser soltero, razones financieras, temor de que el hijo presente cáncer, temor de recurrencia de la enfermedad ²⁷.

Por otro lado, también esta revisión se describe los factores que se han estudiado sobre los posibles factores de riesgo asociados a la disminución de probabilidad de embarazo. Dentro de los principales factores de riesgo se encuentra el uso de quimioterapia con agentes alquilantes, como se expone en los estudios realizados por Green en 2009 y 2010 ^{12,13}, en los cuales se observó una disminución de la probabilidad de embarazo, en hombres y mujeres, con el uso de agente alquilante, el cual disminuía al incrementarse la

dosis acumulada, siendo en mujeres estadísticamente significativa desde una calificación de 3 de acuerdo a la escala de dosis acumulada de agente alquilante, con un RR de embarazo de 0.72 (IC95% 0.58-0.90) y en hombres se observa alteración de la fertilidad a dosis menores, con calificación de 2, encontrando un HR 0.67 (IC95% 0.51-0.88). En cuanto quimioterapéutico individual se encontró una disminución de la fertilidad en mujeres que recibieron ciclofosfamida y lomustina solamente ¹². En hombres de igual manera se encontró el uso de ciclofosfamida como factor para disminuir la probabilidad de engendrar un hijo así como con el uso de procarbazona¹³.

La radioterapia también parece ser un factor que disminuye la probabilidad de embarazo, específicamente en área pélvica donde a incluso con dosis bajas se produce una disminución de la probabilidad de embarazo, ya que produce daño directo sobre las células germinales ^{12,13,24}. De igual manera la radioterapia a hipotálamo afecta la fertilidad, en mujeres se ha demostrado a partir dosis de 22 Gy ²⁶, no siendo comprobado en hombres en el estudio realizado por Green ²⁷. Estos efectos están relacionados con la disminución en la secreción de hormonas especialmente la folículo estimulante y la luteinizante que puede conducir a hipogonadismo ¹².

En caso contrario existen factores que parecieran tener un mejor pronóstico de fertilidad en los sobrevivientes de cáncer infantil, por ejemplo, una edad temprana (0 a 4 años) al diagnóstico se observó una mayor probabilidad de embarazo tanto en hombres como en mujeres ^{12,13} sin encontrar diferencia entre edades mayores (5 a 9 y 10 a 14 años). El estado civil, ya que se observó una mayor probabilidad de embarazo en las personas que están o estuvieron casadas en comparación con las personas solteras, en mujeres se ha considerado es por una presencia mayor de número de ovocitos, en hombres se ha propuesto que a una edad temprana existe menor daño por la quimioterapia, siendo caso contrario en la etapa puberal donde la maduración de las células sexuales es mayor ^{12,13}.

El uso de doxorubicina en mujeres parece tener una mayor probabilidad de embarazo (RR 1.22, IC95% 1.04-1.45, p= 0.018), sin embargo para los autores, lo considera una falsa asociación ya que no existe un mecanismo fisiológico descrito para este efecto ¹²

Los resultados de este estudio deben tratar de interpretarse tomando en cuenta algunos aspectos. Por ejemplo, los estudios son realizados han sido en sobrevivientes cuando tienen una edad entre los 20 y 30 años ^{12,13, 22-27}, por lo cual no permite establecer con certeza la probabilidad de fertilidad, puesto que aún tienen potencialidad de ser padres en

etapas posteriores a la evaluación, así mismo se ha reportado mejoría de en la cuenta de espermatozoides años después del tratamiento para el cáncer infantil, por lo que es necesario continuar con el seguimiento de los sobrevivientes durante toda su edad fértil a fin de obtener una información más confiable.

En cuanto a la metodología de los estudios, los realizados por Green en 2009 y 2010 son los que incluyen un mayor número de participantes, con un seguimiento a largo plazo de pacientes de 26 instituciones diferentes que incluye Estados Unidos y Canadá con un análisis con diversos factores de riesgo, sin embargo su principal debilidad es el hecho de realizar la comparación con un grupo de hermanos que es considerablemente menor al grupo de participantes ^{12,13}. Siendo en el caso contrario en el estudio realizado por Madanat en 2008, donde se logró una cohorte comparativa de casi del doble que los participantes, siendo así mismo un estudio realizado en base a registros poblacionales para obtener la información de los hermanos de los participantes ²³. En el caso de Dama, se realiza una proporción de lo observado con lo esperado, sin embargo se realiza exclusivamente en base a la tasa de fertilidad de la región donde se realiza el estudio, no considerando otros factores como el matrimonio en las participantes, por lo que se consideró que la fertilidad disminuida puede estar afectada por este factor ⁽²⁵⁾.

Los estudios realizados sobre infertilidad se han realizado principalmente en Estados Unidos, Canadá y Europa, no se encontraron estudios realizados en países de Latinoamérica, lo cual sería importante de comparar la información de descrita, ya que se sabe que el número de hijos deseados en los países Latinoamericanos es mayor, en comparación con el resto del mundo, principalmente por cuestiones culturales. Por otro lado, es importante considerar realizar el estudio de la fertilidad de una manera completa, no sólo por la probabilidad de embarazo ya que existen otros factores que influyen en la posibilidad de un embarazo, principalmente el deseo de tenerlo, considerando que los sobrevivientes de cáncer se encuentran con temor a la presencia de malformaciones o bien predisposición a cáncer o la recurrencia de la enfermedad, lo que hace que los sobrevivientes busquen no procrear, por lo que un estudio que además de la probabilidad de embarazo incluya los niveles hormonales en búsqueda de falla ovárica o datos clínicos de menopausia prematura en mujeres y un estudio de semen en búsqueda de azoospermia u oligospermia complementaria la información principalmente en el caso de no desear un embarazo pero si tener la capacidad de lograrlo.

Actualmente existen técnicas para la preservación de la fertilidad tanto en hombres como en mujeres, sin embargo en México no está disponible para toda la población. Es importante señalar que desde el momento del diagnóstico, principalmente en pacientes adolescentes, se debe de otorgar información a los padres y al paciente sobre los posibles efectos del tratamiento en la fertilidad y otorgar la información sobre los métodos de preservación. En un futuro esto podría modificar los resultados obtenidos en los estudios revisados con probabilidad de embarazo mayor como efecto del uso cotidiano de los métodos de preservación de la fertilidad.

En base a lo anteriormente comentado, es importante realizar una evaluación inicial que incluya una exploración física completa con evaluación del estadio de Tanner al momento del diagnóstico así como un seguimiento a largo plazo de los sobrevivientes de cáncer infantil a fin de identificar los efectos del tratamiento a largo plazo, incluyendo la evaluación de la fertilidad. La detección oportuna en los pacientes que pueden cursar con esta condición es importante a fin de estimar la fertilidad en la edad adulta, iniciar un tratamiento de restitución hormonal oportuno a fin de asegurar la masa ósea en la edad adulta y disminuir el riesgo de osteoporosis, disminuir los factores de riesgo cardiovascular, así como disminuir la sintomatología de atrofia estrogénica en mujeres. Lo cual puede ser posible con la instalación de clínicas de seguimiento como las hay en Estados Unidos, Canadá y Europa, donde se realiza además de una exploración física completa análisis bioquímicos incluyendo determinaciones hormonales y en hombres muestra de semen.

CONCLUSIONES

1. Las mujeres y los hombres sobrevivientes de cáncer infantil tienen menor frecuencia de embarazo, en comparación con la población sin este antecedente.
2. Los principales factores de riesgo asociados a la infertilidad en sobrevivientes de cáncer infantil son: el uso de quimioterapia con agentes alquilantes y la radioterapia principalmente a gónadas y a nivel de región hipotalámica. En contraste, en la etapa prepuberal al momento del diagnóstico y tratamiento confiere cierta protección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández CS, Zimbrón RA, León AG. Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P_EPI_DEL_CANCER_EN_NI%C3%91OSyADOLESCENTES_MEXICO.pdf Acceso: diciembre 2013.
2. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The children's oncology group long-term follow-up guidelines from the children's oncology group late effects committee and nursing discipline. *J Clin Oncol* 2004;22:4979-4990.
3. Sklar CA, Wassim C. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer* 2010:141-159.
4. Hudson MM. Efectos reproductivos en sobrevivientes de cáncer pediátrico. *Obstet Gynecol* 2010;116:1171-1183.
5. Brydoy M, Fossa SD, Dahl O, Bjoro T. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncol* 2007;46:480-489.
6. Levine J. Gonadotoxicity of cancer therapies in pediatric and reproductive-aged females. En: Gracia CR, Woodruff TK, eds. *Oncofertility and medical practice: Clinical issues and implementation*. 1st ed. New York: Springer; 2012:3-12.
7. Ginsberg JP. Gonadotoxicity of cancer therapies in pediatric and reproductive-age males. En: Gracia CR, Woodruff TK, eds. *Oncofertility and medical practice: Clinical issues and implementation*. 1st ed. New York: Springer; 2012:15-23.
8. Bath LE, Wallace WHB, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Muëllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod*. 2003;18:2368-2374.
9. Sklar CA. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;24:25-27.
10. Gracia CR, Ginsberg JP. Fertility risk in pediatric and adolescent cancers. *Cancer Treat Res* 2007;138:57-72.
11. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Naughton MD, Krauss MR, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1315-1321.
12. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009;27: 2677-2685.

13. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2010;2:332-339.
14. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, et al Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1723–1728.
15. Greenfield DM, Walters SJ, Coleman RE, Hancock BW, Eastell R, Davies HA, et al. Prevalence and consequences of androgen deficiency in young male cancer survivors in a controlled cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3476–3482.
16. Green DM, Sklar CA, Boice JD, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: Results from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009;27:2374-2381.
17. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: Damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;25:12-17.
18. Long-term follow-Up Guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Disponible en: <http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/ltfuguidelines.pdf> diciembre 2013. Acceso: Diciembre 2013.
19. Tapia SR. Una visión actual de la infertilidad masculina. *Rev Mex Reprod* 2012;4:103-109.
20. Cordero HL, García GG, Villagómez RC, Gutiérrez BR. Protocolo de infertilidad de la clínica de especialidades de la mujer. *Rev Sanid Milit Mex* 2012;66:126-155.
21. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4:e297.
22. Stevens, MCG, Mahler H, Parkers S. The health status of adult survivor of cancer in childhood. *European Journal of Cancer* 1998; 34(5):694-698.
23. Madanat, Laura-Maria S, Malila, Nea, Dyba, Tadeusz, et al. Probability of parenthood after early onset cancer: A population based study. *International Journal of Cancer*. 2008 123(12):2891-2898.
24. Sudour Helene, Chastagner Pascal, Claude Line et al. Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2009; 76(3):867-873.

25. Dama Elisa, Maule Milena M, Mosso Maria L, et al. Life after childhood cancer: marriage and offspring in adult long-term survivors- a population-based study in the Piedmont region, Italy. *European Journal of Cancer Prevention* 2009; 18:425–430.
26. Green Daniel M, Nolan Vikki G, Kawashima Toana, Stovall Marilyn. Decreased fertility among female childhood cancer survivors who received 22 to 27 Gy hypothalamic/pituitary irradiation. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Fertil Steril* 2011; 95(6): 1922–1927.
27. Wasilewski-Masker K, Seidel K, Leisenring W, ScD, A C Mertens, PhD, M Shnorhavorian, MD, C W Ritenour, et al. Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Cancer Surviv* 2014; 8(3): 437–447.
28. Matías Acevedo Arely Candelaria, Villasís Keever Miguel Ángel. Revisión sistemática sobre la frecuencia de alteraciones en la espermatogénesis en sobrevivientes de cáncer en la infancia. [Tesis]. Ciudad de Mexico: UNAM; 2015.

ANEXO

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

DATOS DEL ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	METODOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN
<p>TÍTULO: THE HEALTH STATUS OF ADULT SURVIVOR OF CANCER IN CHILDHOOD ²²</p> <p>AUTORES Stevens, MCG, Mahler H, Parkers S.</p> <p>CITA: European Journal of Cancer. 34(5):694-8, 1998 Apr</p> <p>AÑO DE PUBLICACIÓN: 1998</p> <p>PAÍS DE ORIGEN: INGLATERRA</p>	<p>OBJETIVO DEL ESTUDIO: Documentar el patrón de efectos a largo plazo de tratamiento encontrado en una población de adultos sobrevivientes quienes se encontraban en una rutina de sobrevivencia en un programa estructurado de seguimiento.</p> <p>POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes atendidos en el Birmingham Children's Hospital</p>	<p>TIPO DE ESTUDIO. -Cohorte</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: -Diagnóstico en a partir de 1989 -Sobrevivida de 5 años -Por lo menos 3 años sin tratamiento -Pacientes atendidos en el programa de seguimiento en el departamento de oncología del hospital</p> <p>METODOLOGIA. Información obtenida en la cita anual o bianual de seguimiento, se realiza un cuestionario semi-estructurado incluye información: crecimiento y desarrollo puberal, medicación y eventos médicos mayores, contacto con otros hospitales, educación, empleo, matrimonio, hijos. Se buscó presencia de Problema médico crónico, definido como aquellos problemas los cuales se pensó justifica una intervención médica o consulta y/o es causa o posible causa de dificultad para la función o discapacidad.</p> <p>DEFINICIONES DE INFERTILIDAD No definida en el artículo, se considera la siguiente definición Imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección regular.</p>	<p>PACIENTES INCLUIDOS: 290</p> <p>SEXO: HOMBRES Y MUJERES</p> <p>EDAD AL DIAGNÓSTICO: Mediana: 7 años 8 meses (0-16 años 6 meses)</p> <p>EDAD AL ESTUDIO: Mediana 22 años 10 meses (18años 1 mes a 35 años 2 meses)</p> <p>TIEMPO DE SEGUIMIENTO: Del diagnóstico: Mediana: 15 años 4 meses (6 años 2 meses a 24 años 10 meses)</p> <p>DIAGNÓSTICOS: Leucemia-----36% LLA-----33% Enf de Hodgkin-----15% Tumores SNC-----11% Tumor de Wilms-----11% Otros-----28%</p> <p>TRATAMIENTO -Quimioterapia-----85% -Radioterapia-----81% -Cirugía-----48%</p>

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

TÍTULO: THE HEALTH STATUS OF ADULT SURVIVOR OF CANCER IN CHILDHOOD ²²		
RESULTADOS	FACTORES DE RIESGO A INFERTILIDAD	
<p>INFERTILIDAD: -N= 40 -14%</p> <p>NÚMERO DE EMBARAZOS: No se especifica en el artículo</p>	<p>QUIMIOTERAPIA No se especifica en el artículo</p> <p>RADIOTERAPIA No se especifica en el artículo</p> <p>CIRUGÍA No se especifica en el artículo</p>	

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

DATOS DEL ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	METODOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN																																																																					
<p>TÍTULO: PROBABILITY OF PARENTHOOD AFTER EARLY ONSET CÁNCER: A POPULATION BASED STUDY²³</p> <p>AUTORES Madanat, Laura-Maria S; Malila, Nea; Dyba, Tadeusz; Hakulinen, Timo; Sankila, Risto; Boice, John D Jr; Lahteenmaki, Paivi M.</p> <p>CITA: International Journal of Cancer 2008; 123(12):2891-8.</p> <p>AÑO DE PUBLICACIÓN: 2008</p> <p>PAIS DE ORIGEN: FILANDIA</p>	<p>OBJETIVO DEL ESTUDIO: Presentar las características de una cohorte basada en una población de gran escala, registrar el vínculo e investigar la paternidad postdiagnóstico de un gran grupo de sobrevivientes de cáncer diagnosticados en la infancia, adolescencia y adultez temprana</p> <p>POBLACIÓN DE ESTUDIO: Población registrada en el Finnish Cancer Registry (FCR)</p>	<p>TIPO DE ESTUDIO. -Cohorte longitudinal</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: -Edad menor de 35 años al diagnóstico -Diagnosticado con neoplasia maligna -Diagnosticado entre el 1 de enero de 1953 y el 31 de diciembre de 2004 -Nacidos en 1967 o nacimiento posterior -Edad reproductiva (mayor de 16 años)</p> <p>METODOLOGIA. Se realizó un seguimiento a partir de los 16 años de los hermanos o para los pacientes a la edad de 16 años o 9 meses posterior al diagnóstico, el fin del seguimiento se realizó hasta el nacimiento de un hijo, la muerte del paciente o cambio de residencia permanente o el final del estudio en diciembre de 2006.</p> <p>DEFINICION DE INFERTILIDAD En este artículo se estudio la paternidad: Paternidad: tener 1 o mas hijos 9 meses posterior al diagnóstico, solo aquellos pacientes que tuvieron su primer hijo posterior al diagnóstico.</p>	<p>Se dividieron en 3 grupos a la edad del diagnóstico: Pediátricos: 0-14 años Adolescentes 15-19 años Jóvenes adultos 20-34 años</p> <p>PACIENTES INCLUIDOS: Pacientes con cáncer: Hombres: 9185 Mujeres 11 320 Hermanos: Hombres 22 639 Mujeres 21 321</p> <p>EDAD AL DIAGNÓSTICO: Pediátricos: 0-14 años-----> 6071 Adolescentes 15-19 años-----> 2654 Jóvenes adultos 20-34 años-----> 17 059</p> <p>EDAD AL ESTUDIO: No se especifica en el artículo</p> <p>TIEMPO DE SEGUIMIENTO: No se especifica en el artículo</p> <p>DIAGNÓSTICOS:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">DIAGNÓSTICO</th> <th colspan="2">0-14 años</th> <th colspan="2">15 -19 años</th> </tr> <tr> <th>H</th> <th>M</th> <th>H</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leucemia</td> <td>963</td> <td>867</td> <td>205</td> <td>132</td> </tr> <tr> <td>Linfoma</td> <td>397</td> <td>218</td> <td>327</td> <td>273</td> </tr> <tr> <td>SNC</td> <td>829</td> <td>691</td> <td>243</td> <td>188</td> </tr> <tr> <td>SNP</td> <td>206</td> <td>166</td> <td>4</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Retinoblastoma</td> <td>106</td> <td>81</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Renal</td> <td>202</td> <td>172</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Hepáticos</td> <td>35</td> <td>18</td> <td>11</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Tumores de hueso</td> <td>124</td> <td>99</td> <td>136</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>Sarcoma de tejidos blandos</td> <td>241</td> <td>175</td> <td>110</td> <td>116</td> </tr> <tr> <td>Cel. Germinales</td> <td>74</td> <td>82</td> <td>140</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Otros carcinomas</td> <td>100</td> <td>167</td> <td>164</td> <td>346</td> </tr> <tr> <td>Otras neoplasias</td> <td>28</td> <td>30</td> <td>23</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table>	DIAGNÓSTICO	0-14 años		15 -19 años		H	M	H	M	Leucemia	963	867	205	132	Linfoma	397	218	327	273	SNC	829	691	243	188	SNP	206	166	4	10	Retinoblastoma	106	81	0	0	Renal	202	172	6	8	Hepáticos	35	18	11	10	Tumores de hueso	124	99	136	87	Sarcoma de tejidos blandos	241	175	110	116	Cel. Germinales	74	82	140	100	Otros carcinomas	100	167	164	346	Otras neoplasias	28	30	23	15
DIAGNÓSTICO	0-14 años		15 -19 años																																																																					
	H	M	H	M																																																																				
Leucemia	963	867	205	132																																																																				
Linfoma	397	218	327	273																																																																				
SNC	829	691	243	188																																																																				
SNP	206	166	4	10																																																																				
Retinoblastoma	106	81	0	0																																																																				
Renal	202	172	6	8																																																																				
Hepáticos	35	18	11	10																																																																				
Tumores de hueso	124	99	136	87																																																																				
Sarcoma de tejidos blandos	241	175	110	116																																																																				
Cel. Germinales	74	82	140	100																																																																				
Otros carcinomas	100	167	164	346																																																																				
Otras neoplasias	28	30	23	15																																																																				

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

TÍTULO: Probability of parenthood after early onset cancer: A population based study²³

RESULTADOS														FACTORES DE RIESGO A INFERTILIDAD				
INFERTILIDAD: NÚMERO DE EMBARAZOS: TABLA 2 HOMBRES							MUJERES							No analiza factores de riesgo asociados a infertilidad.				
							DIAGNÓSTICO			0-14 AÑOS			15 -19 AÑOS					
								N	N1 (RR)	IC 95%	N	N1 (RR)	IC 95%		N	N1 (RR)	IC 95%	
DIAGNÓSTICO	0-14 AÑOS			15 -19 AÑOS														
	N	N1 (RR)	IC 95%	N	N1 (RR)	IC 95%												
Leucemia	300	43 (0.48)	0.35-0.64	197	21 (0.60)	0.39-0.94												
Linfoma	219	58 (0.57)	0.44-0.73	319	101 (0.87)	0.71-1.06												
SNC	387	59 (0.28)	0.27-0.84	234	50 (0.42)	0.32-0.56												
SNP	59	12 (0.48)	0.22-0.37	4	0 (-)	-												
Retinoblastoma	69	23 (0.58)	0.38-0.87	0	0	-												
Renal	102	30 (0.65)	0.46-0.93	6	2 (2.51)	0.63-10.04												
Hepáticos	12	1 (0.27)	0.04-1.93	9	0	-												
Tumores de hueso	72	30 (0.81)	0.57-1.16	136	26 (0.84)	0.58-1.23												
Sarcoma de tejidos blandos	138	46 (0.71)	0.53-0.95	108	32 (0.80)	0.57-1.12												
Cel. Germinales	30	6 (0.44)	0.20-0.98	139	27 (0.67)	0.46-0.97												
Otros carcinomas	74	30 (0.69)	0.49-0.99	163	61 (0.86)	0.67-1.11												
Otras neoplasias malignas no especificadas	14	8 (0.88)	0.44-1.75	23	7 (0.57)	0.27-1.21												
Todos los sitios	1476	346 (0.51)	0.46-0.57	1338	327 (0.70)	0.63-0.79												
							DIAGNÓSTICO			0-14 AÑOS			15 -19 AÑOS					
							Leucemia	323	103 (0.74)	0.61-0.89	119	15 (0.53)	0.32-0.88					
							Linfoma	131	38 (0.61)	0.44-0.84	271	93 (0.66)	0.54-0.80					
							SNC	337	90 (0.39)	0.32-0.48	185	47 (0.47)	0.36-0.63					
							SNP	52	25 (0.85)	0.58-1.26	10	0	-					
							Retinoblastoma	53	26 (0.69)	0.47-1.01	0	0	-					
							Renal	90	36 (0.69)	0.50-0.96	8	2 (1.04)	0.34-3.23					
							Hepáticos	6	0	-	9	1 (1.24)	0.17-8.79					
							Tumores de hueso	59	27 (0.64)	0.44-0.93	86	20 (0.49)	0.32-0.76					
							Sarcoma de tejidos blandos	94	41 (0.88)	0.65-1.19	115	45 (0.89)	0.66-1.18					
							Cel. Germinales	42	9 (0.27)	0.14-0.52	100	32 (0.44)	0.31-0.63					
							Otros carcinomas	133	71 (0.86)	0.68-1.08	338	166 (0.75)	0.65-0.88					
							Otras neoplasias malignas no especificadas	14	7 (1.27)	0.61-2.67	13	4 (0.76)	0.32-1.82					
							TODOS	1334	473 (0.62)	0.56-0.68	1254	425 (0.64)	0.58-0.70					
							N= Número total de pacientes N1= Número de pacientes con 1 hijo RR= Riesgo relativo											

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

DATOS DEL ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN
<p>TÍTULO: FERTILITY AND PREGNANCY OUTCOME AFTER ABDOMINAL IRRADIATION THAT INCLUDED OR EXCLUDED THE PELVIS IN CHILDHOOD TUMOR SURVIVORS ²⁴</p> <p>AUTORES Sudour, Helene; Chastagner, Pascal; Claude, Line; Desandes, Emmanuel; Klein, Marc; Carrie, Christian; Bernier, Valerie.</p> <p>CITA: International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2009; 76(3):867-73.</p> <p>AÑO DE PUBLICACIÓN: 2009</p> <p>PAIS DE ORIGEN: Francia</p>	<p>OBJETIVO DEL ESTUDIO: Evaluar el efecto de la radioterapia abdominal que excluye o incluye la pelvis, en la pubertad, fertilidad y embarazos en mujeres sobrevivientes de cáncer infantil.</p> <p>POBLACIÓN DE ESTUDIO: Registros de 2 instituciones francesas (University Hospital y Centre Leon Berard, Lyon) que recibieran radioterapia por cáncer entre enero de 1975 y diciembre de 2004</p>	<p>TIPO DE ESTUDIO. -Cohorte</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: -Menor de 18 años al diagnóstico -Sobrevivencia para ser mayores de 18 años -Tratados con radioterapia abdominal que incluye o excluye la pelvis -No se realizó histerectomía, resección de ovarios o radiación craneal al momento de la radioterapia</p> <p>METODOLOGIA. Se envió un cuestionario a las 84 pacientes, las primeras preguntas eran sobre pubertad y las posteriores sobre embarazo y su resultado 70 regresaron el cuestionario y 14 se asignaron como pubertad norma. Se dividieron en 3 grupos</p> <p>DEFINICIONES FERTILIDAD: Capacidad de lograr embarazo POTENCIALMENTE FERTIL: desarrollo puberal normal, ciclos menstruales regulares, con posibilidad de concebir, aun no se registra embarazo DIFÍCILMENTE FERTIL: No cuenta con ciclos menstruales regulares, para el estudio se consideran infértiles</p>	<p>PACIENTES INCLUIDOS: 84 pacientes SEXO: MUJERES</p> <p>EDAD AL DIAGNÓSTICO: (Radioterapia) Mediana: 11.3 años (10 meses – 17.6 años)</p> <p>EDAD AL ESTUDIO: Mediana: 27.1 años (18-45 años)</p> <p>TIEMPO DE SEGUIMIENTO: Mediana 18.1 años (1.2- 38.6 años)</p> <p>DIAGNÓSTICOS: Nefroblastoma----- 29 Tumor de células germinales -----8 Tumores oseos o de tejidos blandos----- 13 Neuroblastoma -----3 Linfoma de Hodgkin----- 31</p> <p>TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA 50 tratados con agentes alquilantes Ciclofosfamida 3.3g/m² (2-6g/m²) Cifosfamida 29.8g/m² (7.5-54g/m²)</p> <p>RADIOTERAPIA Incluye pelvis: 40Gy (15-64) Excluye pelvis: 27 gy (15-64) dosis estimada en útero y ovarios 1Gy</p>

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

TITULO: Fertility And Pregnancy Outcome After Abdominal Irradiation That Included Or Excluded The Pelvis In Childhood Tumor Survivors ²⁴										
RESULTADOS									FACTORES DE RIESGO A INFERTILIDAD	
INFERTILIDAD:									QUIMIOTERAPIA	
	Edad a la RT	RT abdominal	RT que incluya la pelvis	Dosis Total promedio	Dosis promedio en ovarios	Dosis promedio en útero	QT con agentes alquilantes	Número de embarazos	Número de niños	---
Fértil	10.2 a	23	5	33.4	2.1/3.8Gy	4.9 Gy	13	67	49	
Potencialmente Fértil	9.6 a	29	5	26.7	3.5/2.2Gy	3.5 Gy	19	0	0	
Difícilmente fértil	10.1	5	17	32.5	14.9/14 Gy	18.1Gy	18	0	0	RADIOTERAPIA
RT. Radioterapia. QT Quimioterapia										CIRUGÍA

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

DATOS DEL ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN
<p>TÍTULO: LIFE AFTER CHILDHOOD CANCER: MARRIAGE AND OFFSPRING IN ADULT LONG-TERM SURVIVORS- A POPULATION-BASED STUDY IN THE PIEMONTE REGION, ITALY ²⁵</p> <p>AUTORES Elisa Dama, Milena M. Maule, Maria L. Mosso, Daniela Alessi, Micaela Ghisleni, Emanuele Pivetta, Paola Pisani, Corrado Magnania, Guido Pastorea, and Franco Merletti</p> <p>CITA: European Journal of Cancer Prevention 2009; 18:425–430</p> <p>AÑO DE PUBLICACIÓN: 2009</p> <p>PAIS DE ORIGEN ITALIA</p>	<p>OBJETIVO DEL ESTUDIO: Se evaluó el matrimonio y la experiencia reproductiva en una cohorte basada en población de adultos sobrevivientes a largo plazo de cáncer infantil recolectados en el registro de cáncer infantil de Piedmont, localizado en el noreste de Italia</p> <p>POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes registrados en el Registro de cáncer infantil de Piedmont, con diagnóstico de cáncer en la infancia (0-14 años) residentes de Piedmont</p>	<p>TIPO DE ESTUDIO. Cohorte Longitudinal</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: -Sobrevivientes de cáncer infantil, con edad al diagnóstico de 0 a 14 años -Residentes de Piedmont, Italia -Edad al estudio de 18 años</p> <p>METODOLOGIA. Se mantiene en seguimiento de acuerdo a la información del Registro de cáncer infantil de Piedmont, con última actualización el 30 de Junio de 2004, se utilizó la información la Oficina de Estadística Vital. Se tomaron datos en cuanto el estado civil, y el número de hijos observados/esperados.</p> <p>DEFINICION DE INFERTILIDAD No se utiliza el término de infertilidad.</p> <p>Se realiza análisis del número observado con el esperados de hijos nacidos en las mujeres sobrevivientes de cáncer infantil.</p>	<p>PACIENTES INCLUIDOS: 1237 : Hombres: 686 Mujeres 551 1147 continuaban con vida al final del estudio 77 murieron 13 perdieron seguimiento</p> <p>EDAD AL DIAGNÓSTICO: 0-4 años-----364 5-9 años-----366 10-14 años-----507</p> <p>EDAD AL ESTUDIO: El promedio de edad al estudio: Hombres: 28.5 Mujeres: 28.6 18-29 años-----763 30-39 años-----387 40+-----87</p> <p>TIEMPO DE SEGUIMIENTO: No se especifica en el artículo el inicio, se finaliza el seguimiento en junio de 2004</p> <p>DIAGNÓSTICOS: -Leucemias25.8% -Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales16.0% -Sistema Nervioso Central y tumores intracraneales e intraespinales23.1 %</p>

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

TITULO: LIFE AFTER CHILDHOOD CANCER: MARRIAGE AND OFFSPRING IN ADULT LONG-TERM SURVIVORS- A POPULATION-BASED STUDY IN THE PIEDMONT REGION, ITALY ²⁵																																											
RESULTADOS		FACTORES DE RIESGO A INFERTILIDAD																																									
<p>INFERTILIDAD: Registro de Cancer Infantil de Piedmont 1967-2000. Proporción de Número de Hijos Observados/Esperados. (mujeres)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Edad al diagnóstico (años)</th> <th style="text-align: center;">Observados</th> <th style="text-align: center;">Todos los tumores</th> <th style="text-align: center;">IC 95%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0-4</td> <td style="text-align: center;">41</td> <td style="text-align: center;">0.58</td> <td style="text-align: center;">0.42-0.79</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5-9</td> <td style="text-align: center;">58</td> <td style="text-align: center;">0.68</td> <td style="text-align: center;">0.51-0.88</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10-14</td> <td style="text-align: center;">80</td> <td style="text-align: center;">0.55</td> <td style="text-align: center;">0.44-0.68</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">Periodo de Diagnóstico</th> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1967-1978</td> <td style="text-align: center;">115</td> <td style="text-align: center;">0.70</td> <td style="text-align: center;">0.58-0.84</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1979-1989</td> <td style="text-align: center;">59</td> <td style="text-align: center;">0.49</td> <td style="text-align: center;">0.37-0.63</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1990-2000</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">0.31</td> <td style="text-align: center;">0.10-0.71</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Total</td> <td style="text-align: center;">179</td> <td style="text-align: center;">0.59</td> <td style="text-align: center;">0.51-0.69</td> </tr> </tbody> </table>		Edad al diagnóstico (años)	Observados	Todos los tumores	IC 95%	0-4	41	0.58	0.42-0.79	5-9	58	0.68	0.51-0.88	10-14	80	0.55	0.44-0.68					Periodo de Diagnóstico				1967-1978	115	0.70	0.58-0.84	1979-1989	59	0.49	0.37-0.63	1990-2000	5	0.31	0.10-0.71	Total	179	0.59	0.51-0.69	<p>QUIMIOTERAPIA No se especifica en el artículo</p> <p>RADIOTERAPIA No se especifica en el artículo</p> <p>CIRUGÍA No se especifica en el artículo</p>	
Edad al diagnóstico (años)	Observados	Todos los tumores	IC 95%																																								
0-4	41	0.58	0.42-0.79																																								
5-9	58	0.68	0.51-0.88																																								
10-14	80	0.55	0.44-0.68																																								
Periodo de Diagnóstico																																											
1967-1978	115	0.70	0.58-0.84																																								
1979-1989	59	0.49	0.37-0.63																																								
1990-2000	5	0.31	0.10-0.71																																								
Total	179	0.59	0.51-0.69																																								

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

DATOS DEL ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN
<p>TÍTULO: FERTILITY OF FEMALE SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER: A REPORT FROM CHILDHOOD CANCER SURVIVOR STUDY¹²</p> <p>AUTORES Daniel M. Green, Toana Kawashima, Marilyn Stovall, Wendy Leisenring, Charles A. Sklar, Ann C. Mertens, Sarah S. Donaldson, Julianne Byrne, and Leslie L. Robison</p> <p>CITA: J Clin Oncol 27:2677-2685.</p> <p>AÑO DE PUBLICACIÓN: 2009</p> <p>PAIS DE ORIGEN Estados Unidos</p>	<p>OBJETIVO DEL ESTUDIO: Determinar el efecto, si lo hay, del tratamiento para cáncer diagnosticado en la infancia o adolescencia en la fertilidad</p> <p>POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes obtenidos del Estudio de Sobrevivientes de Cancer infantil y una cohorte aleatorizada de hermanos quienes respondieron a un cuestionario</p>	<p>TIPO DE ESTUDIO. -Cohorte longituditudinal</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: -Pacientes menores de 21 años al momento del diagnóstico -Sobrevivencia mayor de 5 años posterior al diagnóstico -Diagnosticados ente 1 de Enero de 1970 y el 31 de Diciembre de 1986</p> <p>METODOLOGIA. Se obtuvieron los datos del Estudio de Sobrevivientes de Cáncer Infantil, se envió un cuestionario, se excluyeron a los pacientes quirúrgicamente estériles, se investigó hasta que se reportara el primer embarazo, muerte, edad de 44 años o se terminara el estudio. Se investigo la edad del primer embarazo y se obtuvo el riesgo relativo de esta ocurrencia en comparación con hermanos de la mismas características, se realizó ajuste de acuerdo a la edad, etnia, nivel educativo, fumador o no. Se realizó un segundo modelo donde se realiza ajuste por las mismas variables incluyendo la escala de Agentes alquilantes, radiación, así como los siguientes quimioterapéuticos individuales: Dactinomicina, Carmustina, lomustina, ciclofosfamida, cisplatino, citarabina, daunorrubicina, doxorrubicina, dacarbazina, mostaza nitrogenada, procarbazona, vinblastina, vincristina, teniposide, etoposido, ifosfamida y mefalan.</p> <p>DEFINICION DE INFERTILIDAD No se utiliza el término de infertilidad. Se investigó la presencia de embarazo</p>	<p>PACIENTES INCLUIDOS: 5149</p> <p>EDAD AL DIAGNÓSTICO: 0-4 años-----1798 5-9 años-----1245 10-14 años-----1181 15-19 años-----807 >20-----118</p> <p>EDAD AL ESTUDIO: 15-19años-----1443 20-24 años-----1416 25-29 años-----1109 30-34 años-----755 35-39 años-----339 40-44 años-----87</p> <p>TIEMPO DE SEGUIMIENTO: No se especifica tiempo de seguimiento</p> <p>DIAGNÓSTICOS: Leucemia-----1758 Tumor de SNC-----663 Linfoma de Hodgkin -----707 Linfoma No Hodgkin-----269 Tumor renal (Wilm)-----498 Neuroblastoma-----317 Sarcoma de Tejidos blandos-----460 Tumores oseos-----466</p>

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

RESULTADOS				FACTORES DE RIESGO A INFERTILIDAD																																																																																																																																																											
<p>INFERTILIDAD:</p> <p>Riesgo Relativo de Embarazo entre Mujeres Sobrevivientes de Cáncer Infantil</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Edad al Diagnóstico</th> <th style="text-align: center;">RR</th> <th style="text-align: center;">IC 95%</th> <th style="text-align: center;">P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0-4 años</td> <td style="text-align: center;">1.85</td> <td style="text-align: center;">1.44-2.38</td> <td style="text-align: center;"><0.001</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5-9 años</td> <td style="text-align: center;">1.25</td> <td style="text-align: center;">1.03-1.51</td> <td style="text-align: center;">0.022</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10-14 años</td> <td style="text-align: center;">1.25</td> <td style="text-align: center;">1.00-1.57</td> <td style="text-align: center;">0.055</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">15-20 años</td> <td style="text-align: center;">1.00</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Estado Civil</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Soltero</td> <td style="text-align: center;">1.00</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Actualmente casado</td> <td style="text-align: center;">0.78</td> <td style="text-align: center;">0.62-0.97</td> <td style="text-align: center;">0.025</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Previamente casado</td> <td style="text-align: center;">0.68</td> <td style="text-align: center;">0.57-0.80</td> <td style="text-align: center;"><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Riesgo Relativo de Embarazo entre Mujeres Sobrevivientes de Cáncer Infantil</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Escala de dosis acumulada de agente alquilante</th> <th style="text-align: center;">RR</th> <th style="text-align: center;">IC95%</th> <th style="text-align: center;">P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0.90</td> <td style="text-align: center;">0.69 -1.18</td> <td style="text-align: center;">0.44</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">0.91</td> <td style="text-align: center;">0.71-1.16</td> <td style="text-align: center;">0.44</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">0.72</td> <td style="text-align: center;">0.58-0.90</td> <td style="text-align: center;">0.003</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">0.65</td> <td style="text-align: center;">0.45-0.96</td> <td style="text-align: center;">0.03</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">0.82</td> <td style="text-align: center;">0.55-1.24</td> <td style="text-align: center;">0.35</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">6-11</td> <td style="text-align: center;">0.76</td> <td style="text-align: center;">0.49-1.19</td> <td style="text-align: center;">0.23</td> </tr> </tbody> </table>				Edad al Diagnóstico	RR	IC 95%	P	0-4 años	1.85	1.44-2.38	<0.001	5-9 años	1.25	1.03-1.51	0.022	10-14 años	1.25	1.00-1.57	0.055	15-20 años	1.00			Estado Civil				Soltero	1.00			Actualmente casado	0.78	0.62-0.97	0.025	Previamente casado	0.68	0.57-0.80	<0.001	Escala de dosis acumulada de agente alquilante	RR	IC95%	P	0	1.0			1	0.90	0.69 -1.18	0.44	2	0.91	0.71-1.16	0.44	3	0.72	0.58-0.90	0.003	4	0.65	0.45-0.96	0.03	5	0.82	0.55-1.24	0.35	6-11	0.76	0.49-1.19	0.23	<p>QUIMIOTERAPIA</p> <p>Riesgo Relativo de Embarazo entre Mujeres Sobrevivientes de Cáncer Infantil</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">QUIMIOTERAPIA</th> <th style="text-align: center;">RR</th> <th style="text-align: center;">IC 95%</th> <th style="text-align: center;">P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cisplatino</td> <td style="text-align: center;">1.04</td> <td style="text-align: center;">0.74-1.46</td> <td style="text-align: center;">0.83</td> </tr> <tr> <td>Citosina Arabinósido</td> <td style="text-align: center;">1.08</td> <td style="text-align: center;">0.88-1.33</td> <td style="text-align: center;">0.48</td> </tr> <tr> <td>Doxorrubicina</td> <td style="text-align: center;">1.22</td> <td style="text-align: center;">1.04-1.45</td> <td style="text-align: center;">0.018</td> </tr> <tr> <td>Vinblastina</td> <td style="text-align: center;">0.83</td> <td style="text-align: center;">0.57-1.22</td> <td style="text-align: center;">0.34</td> </tr> <tr> <td>VP16</td> <td style="text-align: center;">1.39</td> <td style="text-align: center;">0.94-2.08</td> <td style="text-align: center;">0.1</td> </tr> <tr> <td>Teniposido</td> <td style="text-align: center;">1.30</td> <td style="text-align: center;">0.81-2.08</td> <td style="text-align: center;">0.28</td> </tr> <tr> <td>Lomustina</td> <td style="text-align: center;">0.44</td> <td style="text-align: center;">0.24-0.80</td> <td style="text-align: center;">0.008</td> </tr> <tr> <td>Ciclofosfamida</td> <td style="text-align: center;">0.80</td> <td style="text-align: center;">0.68-0.93</td> <td style="text-align: center;">0.005</td> </tr> <tr> <td>Mostaza nitrogenada</td> <td style="text-align: center;">0.82</td> <td style="text-align: center;">0.57-1.19</td> <td style="text-align: center;">0.3</td> </tr> <tr> <td>Procarbazina</td> <td style="text-align: center;">0.94</td> <td style="text-align: center;">0.69-1.31</td> <td style="text-align: center;">0.73</td> </tr> </tbody> </table> <p>RADIOTERAPIA</p> <p>Riesgo Relativo de Embarazo entre Mujeres Sobrevivientes de Cáncer</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Dosis de Radioterapia, Gy</th> <th style="text-align: center;">RR</th> <th style="text-align: center;">IC 95%</th> <th style="text-align: center;">P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Ovario/Útero</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">< 2.50</td> <td style="text-align: center;">1.00</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2.50-5.0</td> <td style="text-align: center;">0.80</td> <td style="text-align: center;">0.57-1.11</td> <td style="text-align: center;">0.18</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5.0 – 10.00</td> <td style="text-align: center;">0.56</td> <td style="text-align: center;">0.37-0.85</td> <td style="text-align: center;">0.007</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">> 10.00</td> <td style="text-align: center;">1.18</td> <td style="text-align: center;">0.13-0.26</td> <td style="text-align: center;"><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Hipotalámica/pituitaria</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><10.00</td> <td style="text-align: center;">1.00</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10.00-30.00</td> <td style="text-align: center;">0.85</td> <td style="text-align: center;">0.72-1.01</td> <td style="text-align: center;">0.067</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">>30 .00</td> <td style="text-align: center;">0.61</td> <td style="text-align: center;">0.44-0.83</td> <td style="text-align: center;">0.002</td> </tr> </tbody> </table>				QUIMIOTERAPIA	RR	IC 95%	P	Cisplatino	1.04	0.74-1.46	0.83	Citosina Arabinósido	1.08	0.88-1.33	0.48	Doxorrubicina	1.22	1.04-1.45	0.018	Vinblastina	0.83	0.57-1.22	0.34	VP16	1.39	0.94-2.08	0.1	Teniposido	1.30	0.81-2.08	0.28	Lomustina	0.44	0.24-0.80	0.008	Ciclofosfamida	0.80	0.68-0.93	0.005	Mostaza nitrogenada	0.82	0.57-1.19	0.3	Procarbazina	0.94	0.69-1.31	0.73	Dosis de Radioterapia, Gy	RR	IC 95%	P	Ovario/Útero				< 2.50	1.00			2.50-5.0	0.80	0.57-1.11	0.18	5.0 – 10.00	0.56	0.37-0.85	0.007	> 10.00	1.18	0.13-0.26	<0.001	Hipotalámica/pituitaria				<10.00	1.00			10.00-30.00	0.85	0.72-1.01	0.067	>30 .00	0.61	0.44-0.83	0.002
Edad al Diagnóstico	RR	IC 95%	P																																																																																																																																																												
0-4 años	1.85	1.44-2.38	<0.001																																																																																																																																																												
5-9 años	1.25	1.03-1.51	0.022																																																																																																																																																												
10-14 años	1.25	1.00-1.57	0.055																																																																																																																																																												
15-20 años	1.00																																																																																																																																																														
Estado Civil																																																																																																																																																															
Soltero	1.00																																																																																																																																																														
Actualmente casado	0.78	0.62-0.97	0.025																																																																																																																																																												
Previamente casado	0.68	0.57-0.80	<0.001																																																																																																																																																												
Escala de dosis acumulada de agente alquilante	RR	IC95%	P																																																																																																																																																												
0	1.0																																																																																																																																																														
1	0.90	0.69 -1.18	0.44																																																																																																																																																												
2	0.91	0.71-1.16	0.44																																																																																																																																																												
3	0.72	0.58-0.90	0.003																																																																																																																																																												
4	0.65	0.45-0.96	0.03																																																																																																																																																												
5	0.82	0.55-1.24	0.35																																																																																																																																																												
6-11	0.76	0.49-1.19	0.23																																																																																																																																																												
QUIMIOTERAPIA	RR	IC 95%	P																																																																																																																																																												
Cisplatino	1.04	0.74-1.46	0.83																																																																																																																																																												
Citosina Arabinósido	1.08	0.88-1.33	0.48																																																																																																																																																												
Doxorrubicina	1.22	1.04-1.45	0.018																																																																																																																																																												
Vinblastina	0.83	0.57-1.22	0.34																																																																																																																																																												
VP16	1.39	0.94-2.08	0.1																																																																																																																																																												
Teniposido	1.30	0.81-2.08	0.28																																																																																																																																																												
Lomustina	0.44	0.24-0.80	0.008																																																																																																																																																												
Ciclofosfamida	0.80	0.68-0.93	0.005																																																																																																																																																												
Mostaza nitrogenada	0.82	0.57-1.19	0.3																																																																																																																																																												
Procarbazina	0.94	0.69-1.31	0.73																																																																																																																																																												
Dosis de Radioterapia, Gy	RR	IC 95%	P																																																																																																																																																												
Ovario/Útero																																																																																																																																																															
< 2.50	1.00																																																																																																																																																														
2.50-5.0	0.80	0.57-1.11	0.18																																																																																																																																																												
5.0 – 10.00	0.56	0.37-0.85	0.007																																																																																																																																																												
> 10.00	1.18	0.13-0.26	<0.001																																																																																																																																																												
Hipotalámica/pituitaria																																																																																																																																																															
<10.00	1.00																																																																																																																																																														
10.00-30.00	0.85	0.72-1.01	0.067																																																																																																																																																												
>30 .00	0.61	0.44-0.83	0.002																																																																																																																																																												

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

DATOS DEL ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN
<p>TÍTULO: FERTILITY OF MALE SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER: A REPORT FROM CHILDHOOD CANCER SURVIVOR STUDY¹³</p> <p>AUTORES Daniel M. Green, Toana Kawashima, Marilyn Stovall, Wendy Leisenring, Charles A. Sklar, Ann C. Mertens, Sarah S. Donaldson, Julianne Byrne, and Leslie L. Robison</p> <p>CITA: J Clin Oncol 28:332-339.</p> <p>AÑO DE PUBLICACIÓN: 2010</p> <p>PAIS DE ORIGEN Estados Unidos</p>	<p>OBJETIVO DEL ESTUDIO: Determinar el efecto del tratamiento para cáncer diagnosticado en la infancia o adolescencia en la fertilidad</p> <p>POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes obtenidos del Estudio de Sobrevivientes de Cáncer infantil y una cohorte aleatorizada de hermanos quienes respondieron a un cuestionario</p>	<p>TIPO DE ESTUDIO. -Cohorte longituditudinal</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: -Pacientes menores de 21 años al momento del diagnóstico -Sobrevivencia mayor de 5 años posterior al diagnóstico -Diagnosticados ente 1 de Enero de 1970 y el 31 de Diciembre de 1986</p> <p>METODOLOGIA. Se obtuvieron los datos del Estudio de Sobrevivientes de Cáncer Infantil, se envió un cuestionario, se excluyeron a los pacientes quirúrgicamente estériles, se investigó hasta que se reportara el primer embarazo, muerte, edad de 44 años o se terminara el estudio. Se investigó la edad del primer embarazo y se obtuvo el riesgo relativo de esta ocurrencia en comparación con hermanos de las mismas características, se realizó ajuste de acuerdo a la edad, etnia, nivel educativo, fumador o no. Se realizó un segundo modelo donde se realiza ajuste por las mismas variables incluyendo la escala de Agentes alquilantes, radiación, así como los siguientes quimioterapéuticos individuales: Dactinomicina, Carmustina, lomustina, ciclofosfamida, cisplatino, citarabina, daunorrubicina, doxorubicina, dacarbazina, mostaza nitrogenada, procarbazina, vinblastina, vincristina, teniposide, etoposido, ifosfamida y mefalan.</p> <p>DEFINICION DE INFERTILIDAD No se utiliza el término de infertilidad. Se investigó la presencia de embarazo</p>	<p>PACIENTES INCLUIDOS: 6224</p> <p>EDAD AL DIAGNÓSTICO: 0-4 años-----1944 5-9 años-----1638 10-14 años-----1470 15-19 años-----1057 >20-----115</p> <p>EDAD AL ESTUDIO: 15-19años-----1657 20-24 años-----1622 25-29 años-----1495 30-34 años-----953 35-39 años-----378 40-44 años-----119</p> <p>TIEMPO DE SEGUIMIENTO: No se especifica tiempo de seguimiento</p> <p>DIAGNÓSTICOS: Leucemia-----1976 Tumor de SNC-----837 Linfoma de Hodgkin -----963 Linfoma No Hodgkin-----684 Tumor renal (Wilm)-----429 Neuroblastoma-----283 Sarcoma de Tejidos blandos-----506 Tumores oseos-----546</p>

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

TITULO: FERTILITY OF MALE SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER: A REPORT FROM CHILDHOOD CANCER SURVIVOR STUDY¹³

RESULTADOS				FACTORES DE RIESGO A INFERTILIDAD			
INFERTILIDAD:				QUIMIOTERAPIA			
HR de fertilidad entre hombres sobrevivientes de cáncer infantil de 15 a 44 años de edad al momento del estudio quien no fueron quirúrgicamente estériles				HR de fertilidad entre hombres sobrevivientes de cáncer infantil de 15 a 44 años de edad al momento del estudio quien no fueron quirúrgicamente estériles			
Edad al Diagnóstico	HR	IC95%	p	QUIMIOTERAPIA	HR	IC 95%	P
0-4 años	1.80	1.31-2.47	<0.001	Dactinomicina	0.94	0.74-1.20	0.62
5-9 años	1.16	0.89-1.50	0.27	Citarabina	1.54	1.14-2.08	0.005
10-14 años	0.95	0.76-1.18	0.65	Daunomicina	0.89	0.64-1.23	0.47
15-20 años	1.00			Vinblastina	1.35	0.79-2.31	0.28
				Vincristina	1.05	0.85-1.29	0.68
Estado Civil				Teniposido	1.34	0.80-2.27	0.27
Soltero	1.00			Lamustina	0.67	0.33-1.33	0.25
Actualmente casado	9.64	7.23-12.85	<0.001	Mostaza nitrogenada	0.69	0.40-1.21	0.20
Previamente casado	6.36	4.40-9.20	<0.001	Ciclifosfoamida			
				Terciles			
				0	1.00		
				Primero	1.03	0.76-1.39	0.84
				Segundo	0.82	0.63-1.07	0.14
				Tercero	0.42	0.31-0.57	<0.001
				Procarbazine Terciles			
				0	1.00		
				Primero	0.56	0.29-1.11	0.096
				Segundo	0.48	0.26-0.87	0.016
				Tercero	1.17	0.07-0.41	<0.001
				RADIOTERAPIA			
				HR de fertilidad entre hombres sobrevivientes de cáncer infantil de 15 a 44 años de edad al momento del estudio quien no fueron quirúrgicamente estériles			
Escala de dosis acumulada de agente alquilante	HR	IC 95%	p	Dosis de Radioterapia, Gy	HR	IC95%	P
0	1.0			Testicular			
1	0.95	0.68-1.33	0.77	Sin dosis	1.00		
2	0.67	0.51-0.88	0.004	0-7.5	1.62	0.39-6.71	0.51
3	0.48	0.36-0.65	<0.001	> 7.5	0.12	0.02-0.64	0.012
4	0.34	0.22-0.52	<0.001	Hipotalamica/pituitaria			
5	0.38	0.22-0.66	<0.001	Sin Dosis	1.00		
6-11	0.16	0.08-0.32	<0.001	0-40.0	0.52	0.13-2.16	0.37
				>40 .00	0.29	0.06-1.28	0.1

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

DATOS DEL ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN
<p>TÍTULO: DECREASED FERTILITY AMONG FEMALE CHILDHOOD CANCER SURVIVORS WHO RECEIVED 22 TO 27 GY HYPOTHALAMIC/PITUITARY IRRADIATION. A REPORT FROM THE CHILDHOOD CANCER SURVIVOR STUDY²⁶</p> <p>AUTORES Daniel M. Green, M.D, Vikki G. Nolan, D.Sc., Toana Kawashima, M.S, Marilyn Stovall, Ph.D, Sarah S. Donaldson, M.D, DeoKumar Srivastava, Ph.D, Wendy Leisenring, Sc.D, Leslie L. Robison, Ph.D., and Charles A. Sklar, M.D.</p> <p>CITA: Fertil Steril. 2011 May ; 95(6): 1922–1927.</p> <p>AÑO DE PUBLICACIÓN: 2011</p> <p>PAIS DE ORIGEN Estados Unidos</p>	<p>OBJETIVO DEL ESTUDIO: Evaluar el efecto de la dosis de radiación Hipotalamica/pituitaria en la ocurrencia del primer embarazo.</p> <p>POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes registrados en el ESTUDIO DE SOBREVIVIENTES DE CANCER INFANTIL, que incluyen 26 instituciones participantes.</p>	<p>TIPO DE ESTUDIO. Cohorte retrospectiva</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: -Pacientes menores de 21 años al diagnóstico -Sobrevivencia por lo menos de 5 años después del diagnóstico -Diagnóstico realizado entre el 1 de enero de 1970 y el 31 de Diciembre de 1986</p> <p>METODOLOGIA. De acuerdo a la información colectada del Estudio de Sobrevivientes de Cancer infantil, se realizó un cuestionario, no se recolectaron valores bioquímicos. Los detalles en cuanto a dosis de radioterapia, quimioterapia, se recolectaron de los pacientes que contestaron el cuestionario. Se compararon los resultados con hermanos de los pacientes, de acuerdo a la edad. Se excluyeron a los pacientes con procedimiento quirúrgico que resultara en esterilización (histerectomía, vasectomía, oclusión tubaria)</p> <p>DEFINICION DE INFERTILIDAD No se utiliza el termino de infertilidad. Se registra la edad del primer embarazo.</p>	<p>PACIENTES INCLUIDOS: Pacientes: 3619 Controles: 2081</p> <p>EDAD AL DIAGNÓSTICO: 0-4 años-----1614 5-9 años-----764 10-14 años-----713 15-19 años-----467 20 años-----61</p> <p>EDAD AL ESTUDIO: 5-19años-----1554 20-24 años-----778 25-29 años-----623 30-35 años-----193 40-44 años-----51 45-49 años-----2 50-54 años-----0</p> <p>TIEMPO DE SEGUIMIENTO: No se especifica en el artículo.</p> <p>DIAGNÓSTICOS: Leucemia-----1669 Tumores de Sistema Nervioso Central-----451 Enfermedad de Hodgkin-----167 Linfoma No Hodgkin-----169 Tumor de Wilms-----198 Neuroblastoma-----266 Sarcoma de tejidos blandos-----318 Osteosarcoma-----381</p>

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

TITULO: DECREASED FERTILITY AMONG FEMALE CHILDHOOD CANCER SURVIVORS WHO RECEIVED 22 TO 27 GY HYPOTHALAMIC/PITUITARY IRRADIATION. A REPORT FROM THE CHILDHOOD CANCER SURVIVOR STUDY ⁽²⁶⁾

RESULTADOS

FACTORES DE RIESGO A INFERTILIDAD

INFERTILIDAD:

Multivariable Harzard Ratio de fertilidad entre Mujeres sobrevivientes de cáncer infantil que no fueron quirúrgicamente estériles

Edad al diagnóstico (años)	HR	IC 95%	P
0-4	1.00		
5-9	0.76	0.60-0.97	0.028
10-14	0.83	0.66-1.05	0.114
15-19	0.63	0.47-0.84	0.002
20	0.96	0.55-1.68	0.896

RADIOTERAPIA

Dosis de radioterapia Hipotalamica/pituitaria	HR	IC 95%	p
0	1.00		
0 - < 1500 cGy	0.88	0.71-1.10	0.261
> 15000 - < 2200 cGy	1.04	0.79-1.36	0.793
> 2200 a > 2700 cGy	0.67	0.53-0.84	0.001
> 2700 cGy	0.65	0.46-0.92	0.014

CIRUGÍA

Se excluyeron pacientes con procedimientos quirúrgicos que causaran infertilidad

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

DATOS DEL ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN
<p>TÍTULO: MALE INFERTILITY IN LONG-TERM SURVIVORS OF PEDIATRIC CANCER: A REPORT FROM DE THE CHILDHOOD CANCER SURVIVOR STUDY ²⁷</p> <p>AUTORES K Wasilewski-Masker, MD, K D Seidel, MS, W Leisenring, ScD, A C Mertens, PhD, M Shnorhavorian, MD, C W Ritenour, MD, M Stovall, PhD, D M Green, MD, C A Sklar, MD, G T Armstrong, MD, L L Robison, PhD, y L R Meacham, MD</p> <p>CITA: J Cancer Surviv. 2014 September ; 8(3): 437–447</p> <p>AÑO DE PUBLICACIÓN: 2014</p> <p>PAIS DE ORIGEN Estados Unidos</p>	<p>OBJETIVO DEL ESTUDIO: Determinar la prevalencia de infertilidad masculina y factores de riesgo relacionados con el tratamiento en sobrevivientes de cáncer infantil.</p> <p>POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes obtenidos del Estudio de Sobrevivientes de Cancer infantil y una cohorte aleatorizada de hermanos quienes respondieron a un cuestionario</p>	<p>TIPO DE ESTUDIO. -Cohorte longitudinal.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: -Pacientes menores de 21 años al momento del diagnóstico -Sobrevivencia mayor de 5 años posterior al diagnóstico -Diagnosticados ente 1 de Enero de 1970 y el 31 de Diciembre de 1986 -Edad de 18 años o mayores para el 2007 -Aceptaron contestar el Cuestionario de Salud Masculina.</p> <p>METODOLOGIA. Se obtuvieron los pacientes del Estudio de Sobrevivientes de Cáncer infantil, que tuvieran supervivencia por lo menos de 5 años entre 1970 y 1986, se obtuvieron así mismo hermanos con edades similares a fin de realizar la comparación, se envió el cuestionario de Salud Masculina a los mayores de 18 años para el año 2007, los que aceptaron se les realizó el cuestionario entre 2008-2009 que incluye preguntas sobre desarrollo puberal, función/disfunción sexual, infertilidad, percepción de riesgo en la salud, terapia con testosterona, disfunción eréctil y uso de técnicas de preservación de la fertilidad. Los datos sobre la quimioterapia, radiación y procedimientos quirúrgicos, se obtuvieron en la encuesta base. La dosis acumulada de quimioterapia incluyendo agentes alquilantes, se obtuvieron de los registros médicos. La escala de Dosis acumulada de agente alquilante, (0-7), se utilizó para evaluar el riesgo asociado con la exposición de agentes alquilantes. Para obtener esta escala, la distribución de la dosis acumulada se dividió en tertiles de cada agente, y se dio puntuación a cada tercil, (1,2,3). Se realizó un análisis multivariable.</p> <p>DEFINICION DE INFERTILIDAD Infertilidad: El autoreporte de inhabilidad de la pareja femenina de concebir después de 12 meses de intentar un embarazo por un hombre sobreviviente de cáncer infantil.</p>	<p>PACIENTES INCLUIDOS: N=1622 hombres</p> <p>EDAD AL DIAGNÓSTICO: 0-4 años-----553 5-9 años-----360 10-14 años-----377 15 o más-----332</p> <p>EDAD AL ESTUDIO: 20-29 años-----307 30-39 años-----712 40-49 años-----525 50 o mas -----78</p> <p>TIEMPO DE SEGUIMIENTO: No se especifica tiempo de seguimiento</p> <p>DIAGNÓSTICOS: Leucemia Linfobastica aguda-----500 Otras leucemias-----35 Tumor de SNC-----138 Linfoma de Hodgkin -----259 Linfoma No Hodgkin-----179 Tumor renal (Wilm)-----132 Neuroblastoma-----81 Sarcoma de Tejidos blandos-----145 Sarcoma de Ewing-----48 Tumores oseos-----100 Otros tumores oseos-----5</p>

TABLA DE EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFERTILIDAD EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN LA INFANCIA

TITULO: MALE INFERTILITY IN LONG-TERM SURVIVORS OF PEDIATRIC CANCER: A REPORT FROM DE THE CHILDHOOD CANCER SURVIVOR STUDY²⁷					
RESULTADOS			FACTORES DE RIESGO A INFERTILIDAD		
INFERTILIDAD:			QUIMIOTERAPIA		
Prevalencia de Infertilidad					
	Número de pacientes con Infertilidad	Porcentaje			
Edad al Diagnóstico					
0-4 años	69/191	36.1%			
5-9 años	63/163	38.7%			
10-14 años	91/186	48.9%			
15-20 años	67/161	41.6%			
DIAGNÓSTICO					
Leucemia Linfobastica aguda	55/183	30.1%			
Otras leucemias	3/10	30.0%			
Tumor de SNC	11/44	25.0%			
Linfoma de Hodgkin	69/117	59.0%			
Linfoma No Hodgkin	36/102	35.3%			
Tumor renal (Wilm)	15/49	30.6%			
Neuroblastoma	15/35	42.9%			
Sarcoma de Tejidos blandos	46/80	57.5%			
Sarcoma de Ewing	21/30	70.0%			
Tumores oseos	17/48	35.4%			
Otros tumores oseos	2/3	66.7%			
			RADIOTERAPIA		
			Dosis de Radioterapia, Gy	Número de pacientes con Infertilidad	Porcentaje
			Testicular		
			Sin dosis	85/231	36.8%
			< 4 Gy	166/397	41.8%
			> 4 Gy	19/23	82.6%
			Desconocido	20/50	40.0%
			Hipotalamica/pituitaria		
			Sin Dosis	85/231	36.8%
			<20	154/314	49.0%
			20-30 Gy	21/81	25.9%
			>30 Gy	10/23	43.5%
			Desconocido	20/52	38.5%
			Escala de Dosis acumulada de agente Alquilante		
			0	76/269	27.9%
			1	17/70	24.3%
			2	28/102	37.3%
			3	65/103	63.1%
			4	29/39	66.7%
			5+	27/37	73%
			Desconocido	42/81	51.9%
			Riesgo Relativo para infertilidad	IC 95%	p
			1.00		
			1.06	0.66-1.69	0.82
			1.31	0.94-1.84	0.11
			2.04	1.58-2.64	<0.0001
			2.07	1.52-2.82	<0.0001
			2.39	1.79-3.20	<0.0001