



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

REGISTRO: 287.207

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"

I. S. S. S. T. E.

"EVALUACIÓN DE LA FERTILIDAD EN PACIENTES ADOLESCENTES
SUPERVIVIENTES AL CÁNCER EN UN CENTRO MEDICO DE
TERCER NIVEL"

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
DE MÉDICO SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGIA
PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. SOLEDAD DEL CARMEN PEREZ CAAMAL

ASESOR DE TESIS:

DRA. ALMA EDITH BENITO RESÉNDIZ
DRA. FARINA ARREGUIN GONZALEZ
DR. MORENO GARCÍA JESÚS DANIEL

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Josué Mora Pérez
Director de Enseñanza e Investigación Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirector de Enseñanza e Investigación
del CMN "20 de Noviembre"

Dr. Miguel Ángel Pezzotti y Rentería
Coordinador de Pediatría - Profesor titular

Dra. Alma Edith Benito Reséndiz
Director de Tesis

Dra. Farina Arreguín González
Investigador Asociado

Dr. Jesús Manuel Moreno García
Investigador asociado

Dr. Soledad del Carmen Pérez Caamal
Médico Residente

Agradecimientos.

A DIOS por la vida que me ha regalado, por darme la oportunidad de llegar hasta aquí, por guiar mi camino en todo momento y por ser esa fuerza necesaria para salir adelante.

A mi PADRE † que fue mi inspiración para desempeñarme en esta profesión, no hay un solo día que no te tenga presente, y espero que te haga sentir muy orgullosa y veas mi lucha.

A mi MADRE a ti te agradezco todo lo que soy, eres mi ejemplo a seguir, por comprenderme y aceptarme, ser paciente y amarme incondicionalmente, todo tu esfuerzo y dedicación ha valido la pena, gracias por hacerme la mujer que soy.

A mis hermanas MARISOL Y YURIDIA, que siempre han creído en mí, y han sido parte importante de mi formación, gracias por su apoyo y amor.

A VALÉ la niña de mis ojos, ese pequeño ser lleno de luz que ilumino y lleno de alegría a mi familia, te adoro.

A mis maestros y equipo de trabajo por transmitirme sus conocimientos y ser ejemplo a seguir.

A mis asesores por su apoyo en este proyecto y sus enseñanzas.

A mis compañeros y hermanos de profesión que se convirtieron en mi familia durante estos 2 años, lo logramos!!!

Al Centro Médico Nacional 20 de noviembre por abrirme sus puerta para lograr un éxito más.

A todos y cada uno de los niños que conocí durante estos 2 años, que contribuyeron a mi crecimiento como profesional, donde quiera que estén elevo oraciones para ustedes.

INDICE

I RESUMEN	6
II INTRODUCCION	7
III ANTECEDENTES	9
IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
V JUSTIFICACION	
VI HIPOTESIS	22
VII OBJETIVOS	22
a. Objetivo general	22
b. Objetivos específicos	22
VIII METODOLOGIA	23
a. Diseño del estudio.	23
b. Unidad de observación.	23
c. Universo de Trabajo.	23
d. Definición de variables.	24
g. Criterios de inclusión.	25
h. Criterios de exclusión	25
i. Criterios de eliminación	25
k. Análisis estadístico	26
l. Consideraciones éticas	26
IX RESULTADOS	27
X DISCUSION	27
XI CONCLUSIONES	38
XII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	39
XIII ORGANIZACIÓN	41
XIV EXTENSION	41
XV CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	42

I RESUMEN

INTRODUCCION: Los avances del tratamiento antineoplásico han llevado a un significativo aumento de las tasas de supervivencia, que en la actualidad y para la población pediátrica son superiores al 70%. El 25% de los cánceres en mujeres y hombres se diagnostican en aquellas que no han iniciado su vida reproductiva. Disminución de la fertilidad, la infertilidad y la menopausia temprana se encuentran en la lista de efectos secundarios del tratamiento que reducen la calidad de la vida en supervivientes del cáncer. A pesar de que los niños toleran la toxicidad aguda del tratamiento mejor que los adultos, son más vulnerables a las secuelas tardías del tratamiento oncológico. Un estudio retrospectivo reciente analizó la morbilidad en más de 10.000 supervivientes de un cáncer infantil, y mostró que el 62% presentaba secuelas crónicas.

OBJETIVO: Determinar la incidencia de alteraciones de la fertilidad en supervivientes de cáncer infantil del servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico nacional 20 de Noviembre.

MATERIAL Y METODO: la información se recolecto de los expedientes clínicos electrónicos e internos de pacientes supervivientes al cáncer infantil valorados por el servicio de reproducción humana. Se trabajó con 19 pacientes, recolectando información mediante una hoja de recolección de datos, utilizando el sistema estadístico SPSS.

RESULTADOS: de los pacientes estudiados el 73% fueron del sexo masculino y 27% del sexo femenino, 5 pacientes presentaron infertilidad de los cuales 4 fueron hombres y 1 mujer, se analizó el tratamiento oncológico indicado teniendo que todos recibieron quimioterapia principalmente con antraciclicos y 4 de ellos además radioterapia.

CONCLUSION: la toxicidad gonadal es una secuela a largo plazo del tratamiento del cáncer, deberá estudiarse a los pacientes, previo al inicio del tratamiento y de ser posible preservar células gonadales.

PALABRAS CLAVES: Cáncer, fertilidad, preservación de la fertilidad.

II. INTRODUCCIÓN

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), el cáncer es un problema de salud pública desde 1990, ya que a nivel mundial se estima que cada año se diagnostican 15 casos de cáncer infantil por cada 100.000 niños menores de 15 años. En México para el 2010, la tasa de incidencia promedio fue de 8.9 por cada 100,000 habitantes menores de 20 años y la media nacional de la Tasa de Mortalidad fue de 4.89 por cada 100,000 menores de 18 años.

Los tipos de cáncer más comunes en México son: las leucemias, que representan el 52% del total de los casos; linfomas el 10% y los tumores del sistema nervioso central el 10%. ¹

Casi el 80% de los niños y adolescentes que reciben tratamiento para el cáncer o la leucemia se convertirá en Sobrevivientes. Se estima que en la población mundial hay 25 millones de personas que han sobrevivido al cáncer. El 25% de los cánceres en mujeres y hombres se diagnostican en aquellas que no han iniciado su vida reproductiva.

Este progreso en la supervivencia hace pensar en la calidad de vida de los pacientes tanto a los oncólogos pediatras como a la población en general. ²

Disminución de la fertilidad, la infertilidad y la menopausia temprana se encuentran en la lista de efectos secundarios del tratamiento que reducen la calidad de la vida en sobrevivientes del cáncer.

A pesar de que los niños toleran la toxicidad aguda del tratamiento mejor que los adultos, son más vulnerables a las secuelas tardías del tratamiento oncológico. Un estudio retrospectivo reciente en Estados Unidos analiza la morbilidad en más de 10.000 supervivientes de un cáncer infantil, y muestra que el 62% presentaba secuelas crónicas y en un 30% secuelas graves o amenazantes para la vida. ^{2, 3}

Entre los posibles efectos secundarios, los problemas renales, cardiacos, pulmonares y neurológicos, así como las alteraciones hormonales y del crecimiento, han sido habitualmente los más descritos en la literatura médica.

Desde el punto de vista endocrino-gonadal, sabemos que algunos de los tratamientos utilizados en el cáncer infantil pueden ocasionar fallo ovárico prematuro en las mujeres así como infertilidad o subfertilidad en la época adulta en ambos sexos.

La extensión del daño gonadal durante el tratamiento depende de la edad, la dosis acumulativa, el tipo de agente quimioterapéutico, el uso y dosis de radioterapia.³

La preservación de la fertilidad es la aplicación de procedimientos, médicos, quirúrgicos y de laboratorio para preservar la fertilidad en niños o adultos que estén en situación de riesgo antes del fin natural de su vida reproductiva. El interés por la preservación de la fertilidad en pacientes que han de someterse a tratamientos gonadotóxico está en aumento.

La capacidad de reproducción en el ser humano no se considera un valor trivial y se relaciona de forma clara con las sensaciones de bienestar y de autonomía personal, según numerosos estudios, su pérdida, por tanto, puede impactar profundamente en los supervivientes, con importantes problemas para asumir la imposibilidad de descendencia a consecuencia de tratamientos recibidos y de forma más llamativa cuando su administración se ha producido durante los primeros años de sus vidas.

En las últimas décadas, las técnicas de reproducción asistida han conseguido verdaderos progresos y hoy en día el diseño de alternativas para conocer y preservar la fertilidad en pacientes diagnosticados de cáncer se ha convertido en una de las prioridades para la Oncología Pediátrica.⁴

III. ANTECEDENTES

La incidencia de cáncer en la infancia es de aproximadamente 1 a 2,5 por cada 1000 niños nacidos vivos. Con los avances en el campo de la oncología, es lógico pensar que en los próximos años la población de adultos sobrevivientes a un cáncer tratado durante la infancia, va a ser muy importante. El aumento de la supervivencia luego de un tratamiento oncológico en pacientes en edad reproductiva, convierte a la fertilidad posterior en una inquietud plausible de ser respondida antes de iniciar el tratamiento gonadotóxico. ¹

Los avances terapéuticos en los últimos años han mejorado la supervivencia de pacientes con cáncer. El 5% de los cánceres tienen lugar en pacientes menores de 35 años. Actualmente cerca del 85% de los tumores en niños y adolescentes pueden ser tratados con éxito, con una buena expectativa de vida. ²

Los padres que se enfrentan al diagnóstico de cáncer en su hijo, tienen que lidiar con una cantidad de información poco tolerable, con la necesidad de tomar decisiones dentro de las que la inquietud de supervivencia, las consecuencias físicas y morbilidad del tratamiento o inherentes a la patología, desplazan el cuestionamiento de la preservación de la fertilidad a un muy frecuentemente olvidado, segundo plano. En la actualidad se ha logrado una mirada crítica hacia la preservación de la fertilidad, mediante no sólo la tendencia a tratamientos menos agresivos, sino también a la adquisición e investigación en las técnicas de tratamiento de la fertilidad.

El nuevo paradigma guía de la calidad del cuidado del cáncer ha cambiado a la "calidad de la supervivencia" en lugar de la supervivencia por sí sola. ³

Una de las más importantes repercusiones del cáncer, la vamos a observar en el campo de la fertilidad. Aunque se tiende a buscar terapéuticas menos agresivas, más conservadoras, para el tratamiento de las enfermedades en este grupo de pacientes, la fertilidad se ve gravemente comprometida en los sobrevivientes de quimio y radioterapia.

En el mismo momento en el que el paciente o sus padres, en caso de menores, reciben el diagnóstico de cáncer, deberían además, recibir información sobre su repercusión en fertilidad y posibles tratamientos pertinentes.

Para manejar preocupaciones sobre la fertilidad en el momento del diagnóstico la comunidad biomédica se enfrenta a cuatro desafíos principales relacionados con la fecundidad en las personas con cáncer: la mejora de los tratamientos; la identificación y reducción de la amenaza que representa el tratamiento del cáncer a la fertilidad; la ampliación de opciones seguras y eficaces para el tratamiento de la fecundidad; y la creación de planes de manejo de síntomas para pacientes que pierden la función endocrina de las gónadas como consecuencia del tratamiento del cáncer.^{3,4}

La infertilidad en estos pacientes puede ser causada por el tipo de tratamiento contra el cáncer recibido o el cáncer por sí mismo. Las tasas exactas de infertilidad no se pueden conocer, porque no existen medidas válidas para que las mujeres establezcan que la fertilidad estaba presente antes del tratamiento. Mujeres que recibieron quimioterapia o radiación para las neoplasias malignas en sus años reproductivos tienen un 40-80% de posibilidades de perder la fertilidad, dependiendo de factores como la edad y la cantidad y el tipo de terapia, del mismo modo, el 30-75% de los pacientes de masculinos experimentan esterilidad como resultado del tratamiento del cáncer.⁴

La fertilidad de los pacientes tratados en su infancia por cáncer es menor que la de la población general. Byrne et al., 1987 en un estudio retrospectivo de casos tratados antes de cumplir 20 años, entre 1945 y 1975, y controles, encontraron que la fertilidad relativa ajustada de los supervivientes comparada con la de sus hermanos fue de 0,85 (con un intervalo de confianza para el 95% comprendido entre 0,78 y 0,92), siendo la fertilidad relativa ajustada de los varones (0,76; IC 95%: 0,68-0,86) menor que la de las mujeres (0,93; IC 95%: 0,83-1,04). El tratamiento radioterápico empleado por debajo del diafragma disminuyó la fertilidad en aproximadamente un 25% en ambos sexos. La quimioterapia con agentes alquilantes, asociados o no a irradiación bajo el diafragma, se asoció con déficit de

la fertilidad en aproximadamente un 60% en los varones, no encontrándose este efecto negativo de los alquilantes empleados aisladamente en las mujeres (fertilidad relativa de 1,02), y un descenso moderado de la fertilidad cuando se asociaron con irradiación bajo el diafragma (0,81).⁵

Opciones para la preservación de la fertilidad (FP) entre los pacientes con cáncer son complejas, ya que varían según el tipo de cáncer, factores de tratamiento, género del paciente, edad del paciente, factores económicos y de acceso a los recursos.^{4,5}

Durante el tratamiento con radio y quimioterapia, tanto hombres como mujeres, y especialmente los pacientes pediátricos, se encuentran expuestos a principios activos que reconocen y destruyen células con alto índice de división celular, característica que comparten todos los cánceres, como las células germinales. En el caso de la quimioterapia, son los agentes alquilantes los más agresivos del grupo. Entre ellos los siguientes son los más importantes: Ciclofosfamida, Ifosfamida, Nitrosoureas, Clorambucil, Busulfan, Procarbazine.

El efecto de la quimioterapia y radioterapia depende de: la droga utilizada, tamaño y localización del campo de la radiación, dosis e intensidad/dosis, método de administración (oral versus intravenoso), enfermedad, edad, sexo.⁵

ACCIÓN DE LA RADIOTERAPIA SOBRE LAS GÓNADAS

La radioterapia pélvica o la irradiación corporal total pueden dañar al ovario disminuyendo el número de folículos primordiales, produciendo infertilidad y menopausia precoz. Es conocido que la función ovárica cesa permanentemente y se produce una menopausia artificial con una dosis de 500 a 800 rads sobre ambos ovarios. Bianchi (1983) estimó que la dosis letal media (LD50) para los ovocitos humanos oscilaba entre 8 y 16 Gy, produciéndose fallo ovárico permanente en el 97% de 2000 pacientes tratadas por menorragia con dosis de entre 5 y 10,5 Gy.

El fallo ovárico producido como consecuencia de tratamiento radioterápico en la infancia puede presentarse en la adolescencia como fallo o detención de la pubertad

espontánea o como infertilidad o menopausia precoz en la edad adulta. Mediante un modelo matemático que valora el descenso natural del número de ovocitos hasta la edad de la menopausia (considerada por término medio a los 51 años), se ha establecido la radiosensibilidad del ovocito humano realizando su cálculo con los datos de pacientes tratadas en la infancia o adolescencia con radioterapia abdominal o irradiación corporal completa. De esta manera se ha concluido que la radiación capaz de destruir el 50% de los folículos primordiales, (dosis letal media), es menor de 2 Gy, la mitad de la que se consideraba hace unos años.

La radioterapia craneal por encima de los 35 a 40 Gys puede afectar a la función hipotalámica de la pituitaria y causar hipogonadismo por la deficiencia de la hormona liberadora de gonadotropinas. En un amplio estudio llevado a cabo por Green y colaboradores, se ha confirmado que en mujeres entre 15 y 40 años que recibieron tratamiento de radiación hipotalámica/ pituitaria en dosis superiores a los 30 Gy, una radiación de ovarios/útero en dosis mayores de 5 Gy, o lomustina, ciclofosfamida, o una dosis total de agente alquilante de 3 o 4, era menos probable que se quedasen embarazada. ¹⁴

El ovario es más resistente a las radiaciones que el testículo, seguramente por su constante división celular. Las mujeres tratadas previamente con irradiación abdominal tienen un riesgo mayor de abortos (38 frente a 12% de la población normal) y de tener fetos de bajo peso (62% frente a 6%), debido al riesgo sufrido por los folículos y por el propio útero respectivamente. ¹⁴

ACCIÓN DE LOS QUIMIOTERÁPICOS SOBRE LAS GÓNADAS

Es conocido que los quimioterapéuticos oncológicos actúan sobre la gónada produciendo, en ocasiones, el cese de su función prematuramente, tanto más frecuentemente cuanto mayor sea la edad de la paciente. Se ha considerado que una parte de la actividad oncológica de algunos agentes o de algunas combinaciones, al menos en algunos tumores hormonodependientes, se realizaría por esta acción hormonal. Sus efectos, por tanto, dependen del agente, la dosis

empleada y la edad de la mujer. Si estos preparados se emplean durante tiempo prolongado pueden producir esterilidad permanente, independientemente de la dosis total, de la vía de administración y del esquema de tratamiento. ⁶

Por otro lado, es preciso tener en cuenta que el uso asociado de varios agentes potencia no solamente sus efectos oncológicos, sino también sus efectos secundarios. Según el modo de acción, los antineoplásicos pueden separarse en cinco grupos: alquilantes, inductores de aneuploidía, inhibidores de la topoisomerasa II, antimetabolitos y radiomiméticos. Los alquilantes producen depleción folicular y ovocitaria. También pueden comportarse como mutágenos de los ovocitos preovulatorios. Producen alteraciones cromosómicas que inducen efectos genéticos en los ovocitos que pueden ser responsables de abortos. ^{7, 8}

Los inductores de aneuploidía, como la vinblastina, causan atrofia ovárica. Los inhibidores de la topoisomerasa II (bleomicina y adriamicina) son considerados mutágenos específicos en la mujer, induciendo mutaciones en los folículos preovulatorios en experimentación animal. También los antioblásticos, han demostrado actuar sobre las gónadas, sobre todo sobre el testículo. ⁸

Agentes citotóxicos según riesgo de gonadotoxicidad	
Alto Riesgo	
	Ciclofosfamida
	Clorambucil
	Busulfan
	Procarbace
Riesgo Intermedio	
	Cisplatino
	Adriamicina
Bajo o Sin Riesgo	
	Metotrexate
	5-Flourouracilo
	Vincristina
	Bleomicina
	Adriamicina D

Fuente: Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. Hum Reprod Update 2001;7:535-43

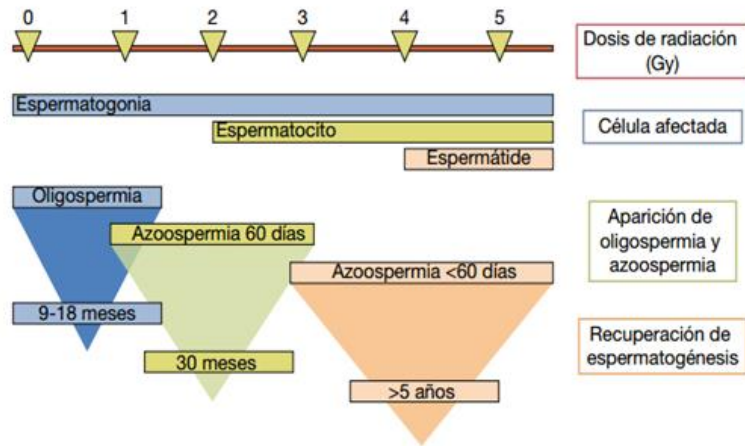
VALORACIÓN DEL DAÑO GONADAL

El aspecto fundamental en la atención de la paciente en riesgo de perder su fertilidad es la correcta valoración del grado de lesión gonadal que le va a ocasionar el tratamiento antineoplásico. Esto es difícil de determinar pues depende de múltiples factores y de cierta variabilidad individual, pero básicamente habremos de tener en cuenta dos factores: el grado de toxicidad del tratamiento y la edad de la paciente.⁹

Con respecto a la radioterapia, una dosis de 20 Gy pueden provocar una menopausia definitiva en una mujer de menos de 40 años, mientras que una dosis de sólo 6 Gy pueden hacerlo por encima de los 40 años. Por otro lado, los diferentes tratamientos de quimioterapia lesionan las células de la granulosa, de la teca y los ovocitos. Se produce una marcada pérdida folicular. Es conocida la diferente capacidad de lesión ovárica por parte de los distintos tratamientos antineoplásicos. El fallo ovárico puede aparecer en un 15% de las leucemias agudas mieloblásticas tratadas, en un 44% de los linfomas no Hodgkin, en un 32% en el linfoma de Hodgkin o en un 50% en el cáncer de mama.^{10, 12}

El otro factor a tener en cuenta, a parte del tipo de agente antineoplásico o dosis de irradiación, es la edad de la paciente. A mayor edad mayor daño gonadal. En el intento de valorar el riesgo real e individual que tiene una paciente, se han realizado estudios con marcadores de reserva ovárica (FSH basal, hormona antimulleriana, inhibina B) pero presentan un valor predictivo limitado.^{10, 11}

Un aspecto importante es que el daño gonadal puede objetivarse por la aparición de una amenorrea definitiva después del tratamiento oncológico, pero hemos de considerar que puede producirse un daño sobre el ovario que ocasione un fallo ovárico oculto, continuando los ciclos menstruales durante un tiempo después de la finalización del tratamiento. Es decir, el hecho de continuar con ciclos regulares no significa que no se haya producido una lesión irreversible sobre el pool ovocitario de la mujer.^{11, 14}



Adaptación Howell y Shalet 2005²⁰.

Figura 1 Deterioro de la espermatogénesis respecto a la dosis de radiación.

PRESERVACIÓN EN VARONES

La disminución de la calidad seminal de pacientes oncológicos es de origen multifactorial, la respuesta fisiológica ante la aparición “anormal” de un evento celular, llámese cáncer u otra enfermedad, es responder de una manera inmediata sobre ésta, disminuyendo funciones como la reproductiva con el propósito de detener la invasión a otros órganos y que el síndrome paraneoplásico no se dé, o sea menor. De aquí que muchos sistemas metabólicos se ajusten a los nuevos cambios o simplemente dejen de funcionar entre ellos los trastornos endocrinos, respuesta inmune y efectos físicos de tumores que generen la disfunción seminal, autores reportan que la primera función a sacrificar es la reproductiva. ⁶

La quimioterapia afecta negativamente a la espermatogénesis, ya sea de forma transitoria o permanente. Estos fármacos dañan directamente la proliferación de las células, por lo que en estadios tempranos de la diferenciación de los espermatozoides son muy sensibles a estos agentes. Sin embargo, los precursores de la espermatogénesis pueden dañarse debido a los efectos acumulativos de múltiples dosis de quimioterapia. Las células germinales en etapa avanzada, es decir, espermatocitos y espermátides, son menos sensibles a la quimioterapia, ya

que no se están dividiendo, y esto explica el hallazgo de algunos espermatozoides inmediatamente después de la quimioterapia con una lenta disminución en los recuentos en los meses siguientes.⁶ La función de las células de Leydig parece estar menos afectada por la quimioterapia a menos que el factor endocrino disminuya la producción de testosterona y la falta de esta hormona sea la consecuencia de la disminución del tamaño testicular y el mal funcionamiento del estroma. La mejoría en los protocolos de quimioterapia se ha traducido en menores tasas de infertilidad, aunque la azoospermia después del tratamiento sigue siendo preocupante. Cuando los hombres se convierten en azoospermicos después del tratamiento, algunos estudios reportan que sólo del 20%-50% de estos hombres tendrá una cierta recuperación de la espermatogénesis, mientras que otros informan que ésta puede ser de hasta el 80% dependiendo del tipo de cáncer y el régimen de quimioterapia.^{6,7}

La técnica más habitual en varones adolescentes maduros es la criopreservación de espermatozoides obtenidos por masturbación. Se han descrito otros métodos de aislamiento de semen que podrían tener una particular utilidad en aquellos casos de adolescentes que por motivos psicológicos no pudieran emitir esta muestra, entre ellos destacan la electroestimulación vibratoria del pene, la electroestimulación rectal bajo anestesia así como la realización de biopsia testicular y el aspirado del epidídimo. Todas ellas suponen alternativas viables, pero la realidad es que muy pocos centros hospitalarios las ofrecen y se dispone de escasa información en cuanto a sus resultados en este subgrupo de población. Por otra parte, es destacable el desarrollo de nuevas técnicas de reproducción asistida, como la micro inyección de espermatozoides (ICSI), que ha permitido en los últimos años la realización de tratamientos eficaces con un número muy bajo de espermatozoides, y que resulta especialmente útil en aquellos pacientes que por su enfermedad basal o su edad cuentan con un recuento anormalmente bajo.⁸

Los varones prepuberales no cuentan en la actualidad con ninguna opción disponible para preservar sus células germinales. La criopreservación del tejido testicular inmaduro con posterior maduración in vivo/in vitro es una estrategia

puramente experimental que ha obtenido buenos resultados en modelos animales, pero que todavía no tiene aplicación práctica fuera de este ámbito. Por otra parte, la administración de hormonas análogas de las gonadotropinas como mecanismo protector del eje hipotálamo-hipofisario gonadal no ha mostrado ninguna efectividad en la población humana masculina. La individualización de los tratamientos y el esfuerzo de los grupos internacionales por reducir la carga gonadotóxica de los protocolos utilizados en la actualidad cobran vital interés en este grupo concreto de pacientes dada la ausencia hasta la fecha de alternativas. ¹¹

PRESERVACIÓN EN MUJERES

La situación de las mujeres diagnosticadas de novó de cáncer y las opciones de preservación de la fertilidad existentes para estas suponen hoy en día un tema de máxima actualidad. Son muchos los trabajos publicados al respecto recientemente, y se prevé que los avances tecnológicos en este campo sean muy numerosos en los próximos años. ⁸

En este momento, la criopreservación de embriones es la única opción considerada fuera del ámbito experimental para las mujeres, pero obviamente el requerimiento de pareja o donante masculino, así como de tiempo para la estimulación hormonal la hace inviable en la población Pediátrica. Este mismo tiempo resulta necesario para la vitrificación de ovocitos, que en los últimos meses está a adquiriendo una particular relevancia en la población adulta, pero que de momento casi ningún centro se ha planteado para pacientes menores. ^{12, 13}

La criopreservación de corteza ovárica (CCO). Actualmente es la única opción viable para pacientes prepuberales y puberales, pero es importante resaltar desde el principio su carácter experimental y la necesidad de aclarar algunos conceptos sobre su aplicación en pacientes menores. El tejido ovárico se descongelará y se implantará después del tratamiento. ¹⁴

Para entender la estrategia, debemos recordar que al nacimiento se dispone de un “pool” fijo de ovocitos, estimado en 1–2 millones, detenidos en la profase diplotene

de la primera división meiótica. A partir de la menstruación y en cada uno de los periodos, uno de estos ovocitos madura definitivamente y se convierte en candidato para ser fecundado. El resto de ovocitos permanece en la corteza ovárica a modo de “reserva”, y disminuyen progresivamente con la edad hasta la menopausia a una edad media descrita de 51 años; cabe destacar, por otro lado, que estas células son especialmente vulnerables a la acción de agentes citotóxicos, tanto quimioterapia como radioterapia.¹⁵

La transposición ovárica previa a la radioterapia pélvica ha sido también una técnica clásicamente descrita y potencialmente utilizable en la edad Pediátrica para preservar la fertilidad, pero la realidad es que hasta la fecha no se ha empleado habitualmente bajo las premisas de requerir un procedimiento quirúrgico adicional, tener pocas posibilidades de éxito y no evitar la gonadotoxicidad provocada por quimioterapia, que con frecuencia se ha de utilizar conjuntamente. En cualquier caso, algunos trabajos recientes presentan buenos resultados en pequeñas series y animan a los profesionales a su consideración cuando el principal factor limitante es la radioterapia pélvica.^{8, 12, 14}

Aunque actualmente la infertilidad suele ser una consecuencia del tratamiento del cáncer, existen técnicas de preservación para los pacientes que pueden reducir el impacto de la infertilidad de por vida, dándoles la oportunidad de procrear si así lo desean, mejorando con ello la calidad de vida de los supervivientes, que se ha vuelto una de las mayores preocupaciones hoy en día, ya que no solo se trata de sobrevivir, sino de hacerlo con la mejor calidad posible, siendo adultos funcionales, productivos y felices, cada año los supervivientes de cáncer aumentan, por ello la importancia de evaluar al paciente de forma integral, incluyendo un estudio de la fertilidad previo al inicio del tratamiento y ofrecer técnicas de preservación, brindándoles la información a los padres y al menor.¹⁵ Los avances en la investigación y en las técnicas de reproducción asistida cada vez obtienen mayores tasas de embarazos a término; la obtención de espermatozoides ya tiene varias técnicas que han sido perfeccionadas en los últimos años. Todo esto conforma la base para que le sea ofrecida esta opción.^{16, 17} La preservación es un bien

psicológico para la aceptación y la recuperación de la calidad de vida después de un largo tratamiento, además de apoyar al fortalecimiento de lazos familiares tan importantes para estos casos y aún más en pacientes jóvenes y niños.⁶

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes pediátricos con cáncer son sometidos a terapias invasivas como lo son cirugías, quimioterapia y en algunos casos radioterapia, que puede ser dirigida a distintas regiones del cuerpo incluyendo abdomen y pelvis, con lo cual las gónadas reciben diversas dosis de radiación, lo cual aunado al uso de agentes alquilantes principalmente, confieren alto riesgo de infertilidad y/o esterilidad como secuela. Se han implementado previamente algunas técnicas para disminuir este riesgo como lo son la pexia de ovarios y testículos con resultados desconocidos, ya que actualmente no contamos con algún estudio que evalúe la fertilidad de nuestros pacientes supervivientes de cáncer ni en los recién diagnosticados, por lo que se considera una urgencia realizar un estudio en el cual valoremos fertilidad en los pacientes supervivientes de cáncer infantil, así como los pacientes de reciente diagnóstico y diseñar las estrategias necesarias para que previo al inicio de tratamiento gonadotóxico se les ofrezca la opción de preservar células gonadales que les otorguen la posibilidad subsecuente de tener descendencia si así lo desean.

¿Cómo se encuentra la capacidad reproductiva de los pacientes supervivientes de cáncer infantil posterior al uso de quimioterapia y/o radioterapia?

V. JUSTIFICACIÓN

El número de supervivientes al cáncer en el hospital 20 de noviembre es cada vez mayor (actualmente se tienen registrados aproximadamente 130 pacientes supervivientes). Estos pacientes se sometieron a intensivos tratamientos quimioterapéuticos y en algunos casos radioterapia, actualmente algunos de ellos tienen secuelas a largo plazo entre ellas falla ovárica o testicular, sin embargo no se han realizado estudios que evalúen su capacidad reproductiva actual, por lo que se desconoce la epidemiología de infertilidad asociada a tratamiento oncológico en supervivientes de cáncer infantil.

VI. HIPÓTESIS

Los pacientes supervivientes de cáncer infantil tienen alteraciones en la fertilidad, secundarias al uso de quimioterapia y/o radioterapia.

VII. OBJETIVOS

Objetivo General:

1. Determinar la incidencia de alteraciones de la fertilidad en supervivientes de cáncer infantil.

Objetivos específicos:

1. Valorara si los paciente que recibieron agentes alquilantes tienen alteraciones en la fertilidad.
2. Valorara si los pacientes que recibieron radioterapia tienen alteraciones en la fertilidad.
3. Valorara si los pacientes con ooforectomía u orquiepidectomía tienen alteraciones en la fertilidad.

VIII. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

a) Diseño y tipo de estudio.

Estudio clínico retrospectivo, observacional, de un solo centro, que incluye a pacientes hombres y mujeres mayores de 11 años, que se encuentran en clínica de supervivientes de cáncer infantil.

Se revisarán expedientes de pacientes de clínica de supervivientes que contaban con valoración y estudios de reproducción humana a través de los cuales se determinó si el paciente tiene o no gonadotoxicidad y se correlacionaron los hallazgos con los antecedentes oncológicos del paciente, los tratamientos empleados y otros tipos de secuelas.

b) Unidad de observación

Adolescentes hombres y mujeres mayores de 11 años de la clínica de supervivientes de cáncer infantil del servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

c) Universo de trabajo

El universo se constituyó por el total de pacientes supervivientes de cáncer infantil mayores de 11 años que fueron valorados por el servicio de reproducción humana, conformado por 20 pacientes.

d) Definición de las variables

Variable	Definición Operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Neoplasia	Tipo de formación patológica de un tejido.		Cualitativa nominal
Sexo	Fenotipo	Femenino Masculino	Cualitativa nominal Dicotómica
Estadio	El estadio se refiere a la extensión del cáncer	Estadios de acuerdo al tipo de tumor	Cualitativa ordinal
Quimioterapia	Empleo de agentes citotóxicos como ciclofosfamida, doxorubicina, Busulfan, doxorubicina, vincristina, metotrexate.	Sí No	Cualitativa nominal Dicotómica
Radioterapia	Tratamiento del cáncer que usa altas dosis de radiación para destruir células neoplásicas.	Dosis en Gys	Cuantitativa ordinal
Cirugía	Modalidad de tratamiento para reseca tumores en gónadas: orquidopexia, ooforectomía	Si No	Cualitativa nominal
Capacidad reproductiva	Capacidad de un individuo de reproducirse:	Fértil Infértil	Cualitativa nominal

	diagnostico emitido por el servicio de Reproducción humana, mediante estudios de fertilidad		
Preservar	Proteger, resguardar células germinales.	Si No	Cualitativa nominal

e) Criterios de inclusión

- Pacientes atendidos en la Clínica de Supervivientes de Cáncer
- Mayores de 11 años
- De sexo masculino o femenino
- Que se encuentren en vigilancia
- Que cuenten con valoración por el servicio de reproducción humana

f) Criterios de exclusión

- Pacientes que no continúen acudiendo a la clínica de supervivientes

g) Criterios de eliminación

- Expedientes con información incompleta requerida para el estudio.
- Pacientes con recaída de la enfermedad

h) Análisis estadístico

Se capturaron los datos en formato Excel y posteriormente se analizarán mediante el programa SPSS para su análisis estadístico.

i) Consideraciones éticas

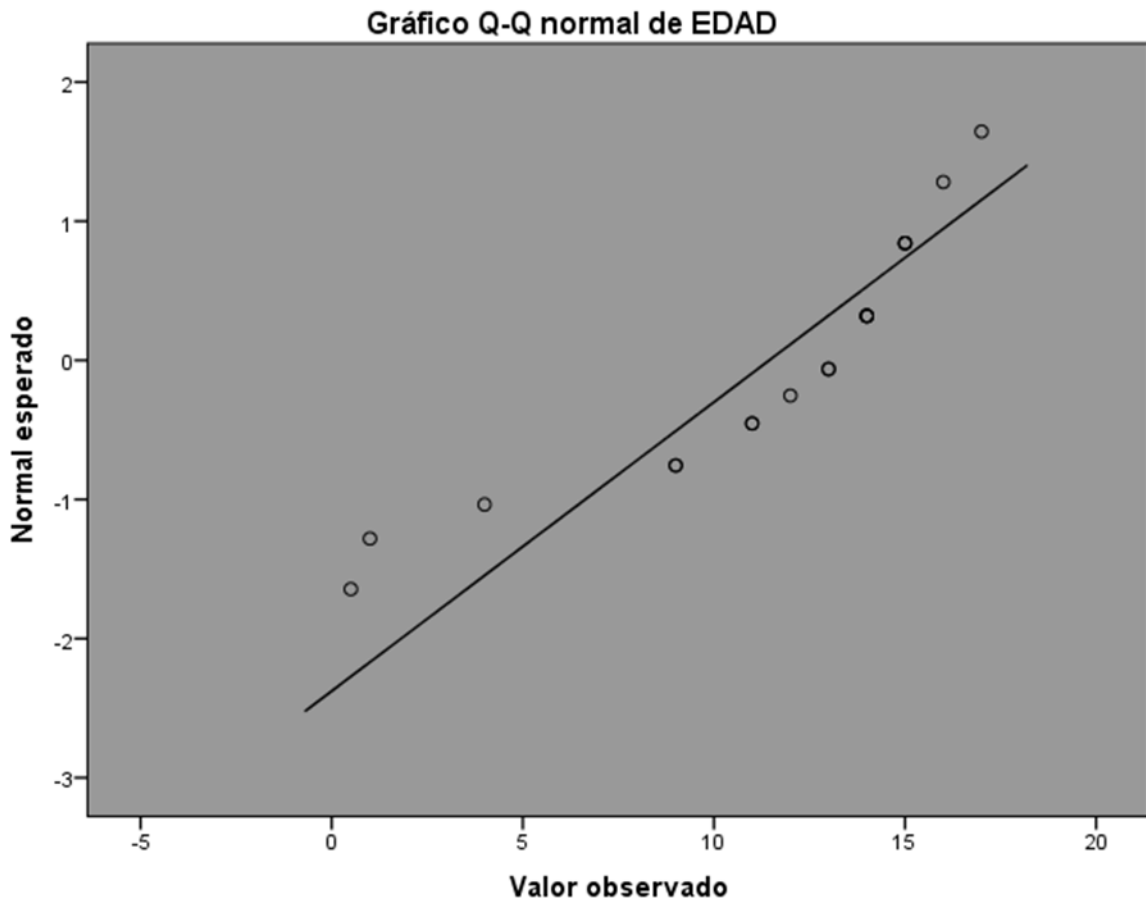
De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

IX. RESULTADOS

De los 19 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para este trabajo, se distribuyeron de acuerdo a edad al momento del diagnóstico, encontrando una edad mínima de 5 meses y máxima de 17 años, con edad promedio de 10.8 años.

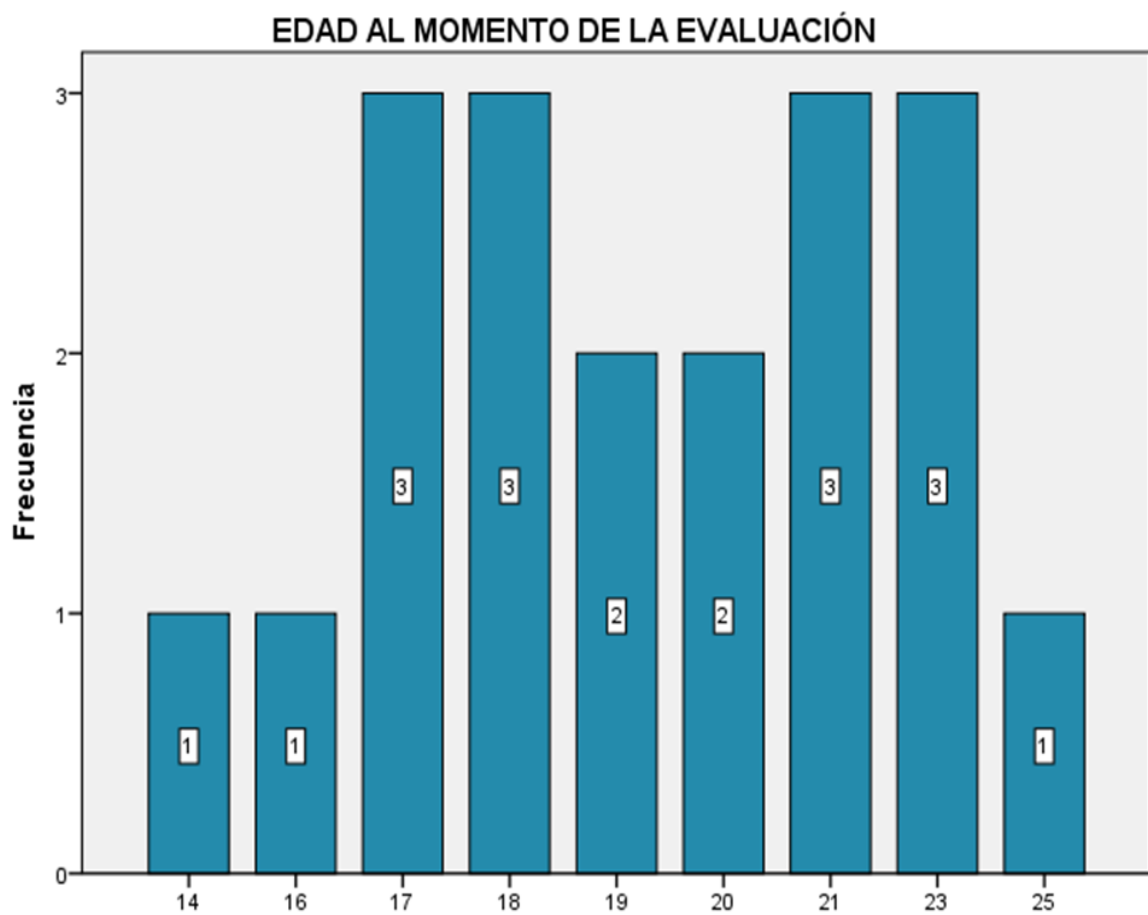
Figura 1.



Fuente: 19 pacientes de clínica de supervivientes

En la figura 2 se observa la distribución por grupo de edad actual del paciente, que es con la que se realizó el diagnóstico reproductivo, siendo la edad menor encontrada de 14 años y la mayor de 25 años, con una edad promedio de 18.5 años.

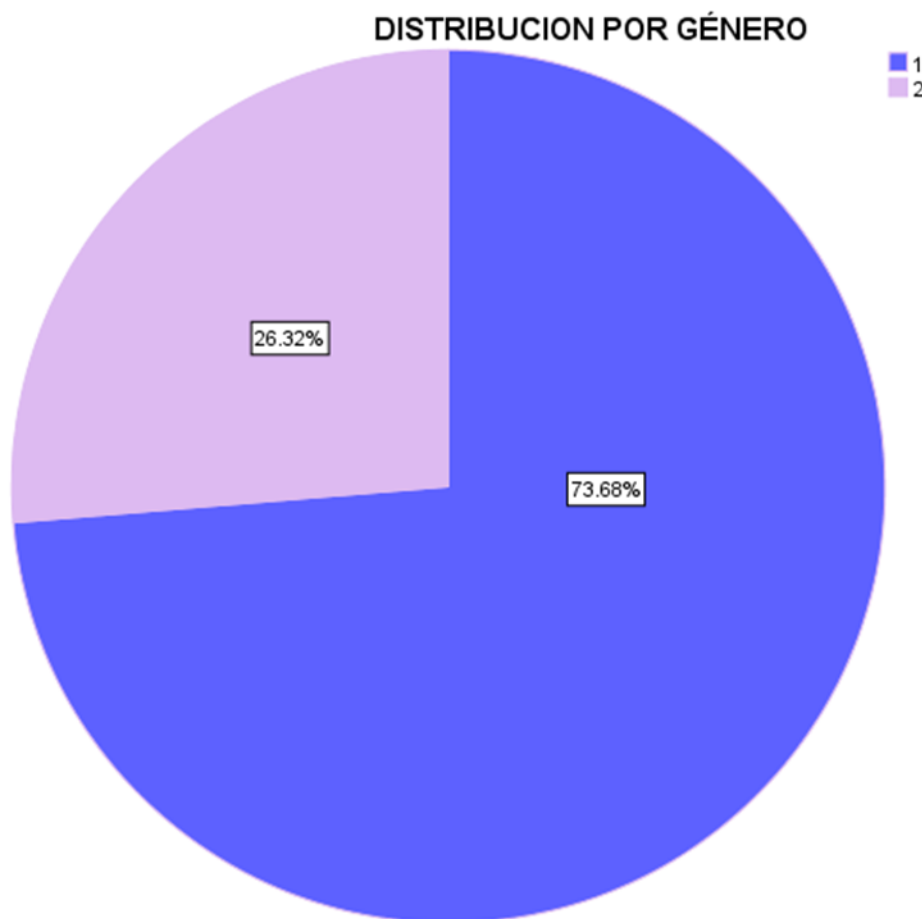
Figura 2. Edad al momento de la evaluación reproductiva



Fuente: 19 pacientes de clínica de supervivientes.

En la figura 3 se muestra la distribución de los pacientes estudiados de acuerdo al sexo, encontrando un predominio en el sexo masculino, de los 19 pacientes el 26% fueron mujeres y el 73 % hombres

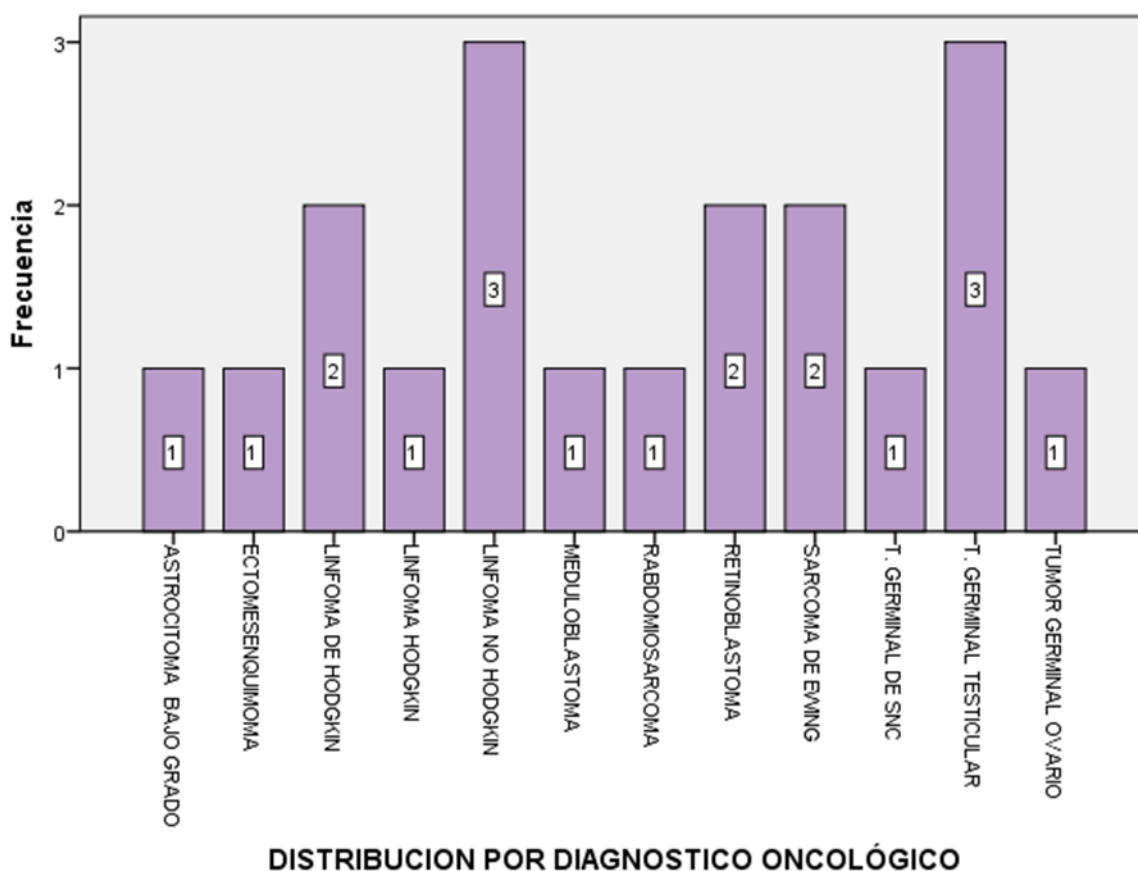
Figura 3. Distribución por sexo



Fuente: 19 pacientes de clínica de supervivientes.

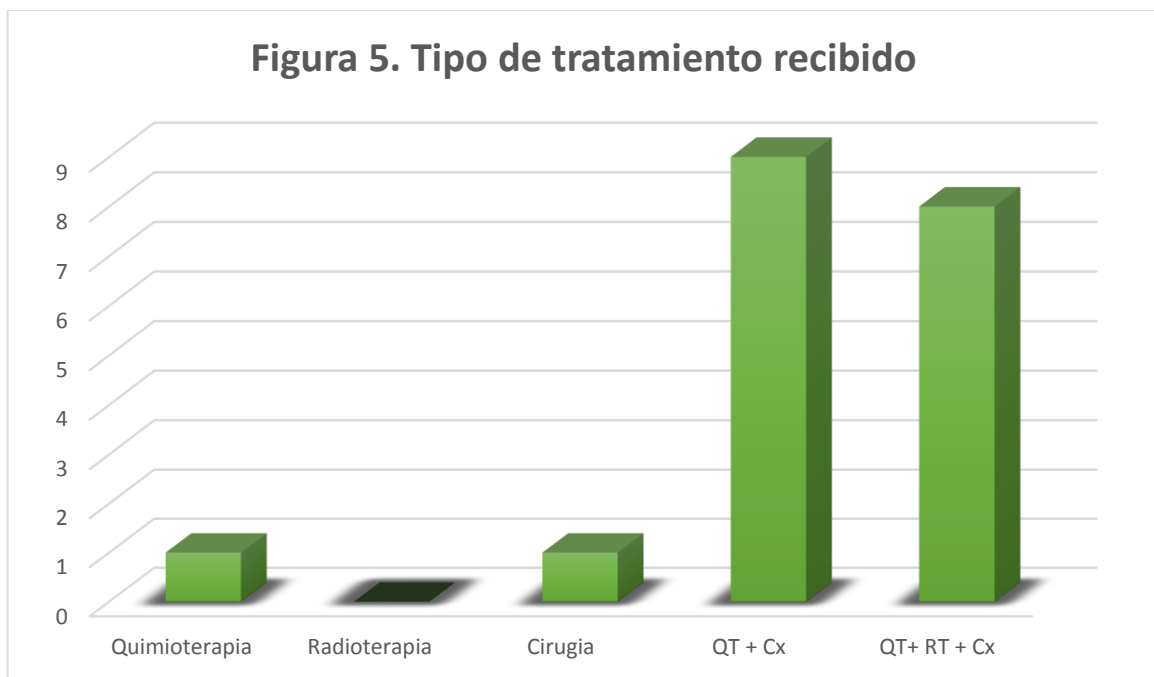
Del total de pacientes se estudió la distribución por diagnóstico oncológico, encontrando como patología predominante linfoma no Hodgkin y tumores germinales con un total de 3 pacientes para cada una, seguido de Sarcoma de Ewing, Linfoma de Hodgkin y Retinoblastoma con 2 casos, como se puede observar en la figura 4.

Figura 4. Distribución de pacientes por patología oncológica



Fuente: 19 pacientes de clínica de supervivientes

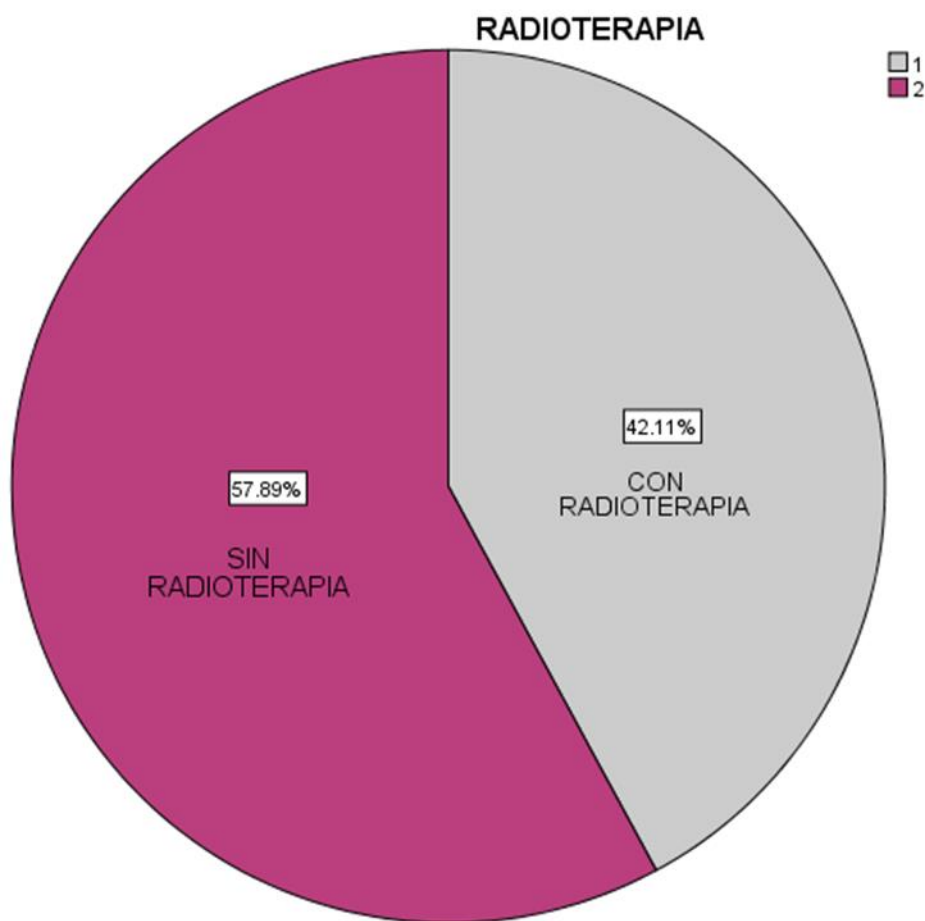
En la figura 5 se expone el tipo de tratamiento recibido por la población de estudio, teniendo que el tratamiento más empleado fue la combinación de quimioterapia y cirugía en 9 pacientes, seguido de quimioterapia cirugía y radioterapia 8 pacientes, solo en 1 paciente se realizó únicamente cirugía y 1 recibió quimioterapia como único tratamiento.



Fuente: 19 pacientes de clínica de supervivientes

Como parte del tratamiento de los pacientes se incluyó la radioterapia, de nuestra muestra de pacientes el 42.1% recibieron esta modalidad de tratamiento, como se muestra en la figura 6.

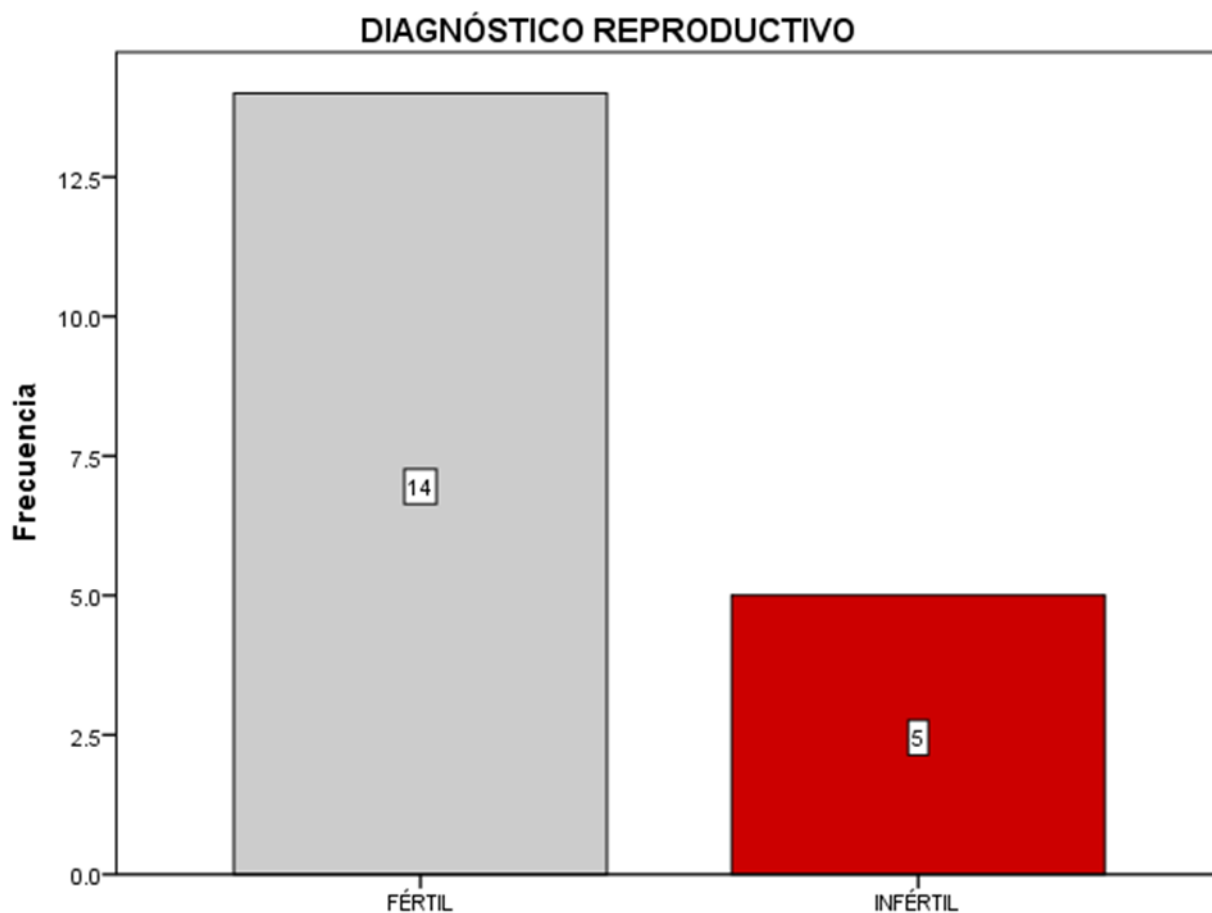
Figura 6. Pacientes que recibieron radioterapia.



Fuente: 19 pacientes de clínica de supervivientes

En la figura 7 se analizó el diagnóstico reproductivo de los pacientes por parte del servicio de Reproducción humana, de los 19 pacientes 14 son fértiles y en 5 se diagnosticó infertilidad.

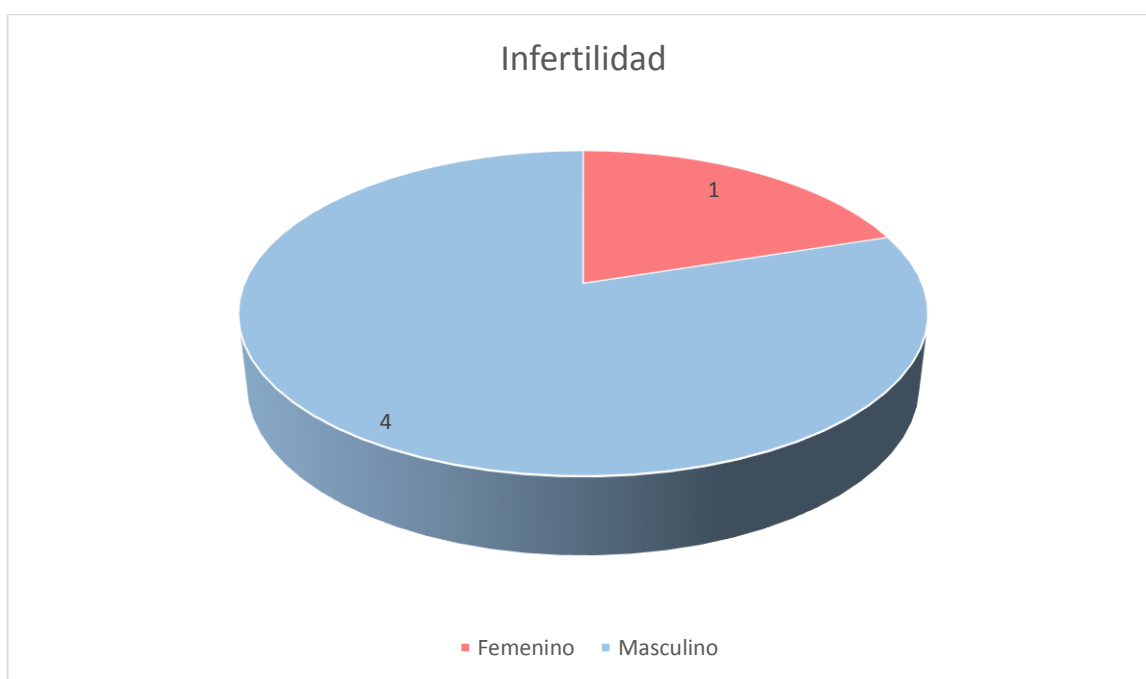
Figura 7. Diagnóstico Reproductivo



Fuente: 19 pacientes de clínica de supervivientes

En la figura 8 se describe que genero fue predominante en el diagnostico reproductivo de infertilidad, teniendo que de los 5 pacientes en quienes se diagnosticó infertilidad 4 fueron hombres y 1 mujer.

Figura 8. Distribución por sexo de diagnóstico reproductivo



Fuente: 19 pacientes de clínica de supervivientes

En la tabla 1 se reporta la quimioterapia recibida como parte del tratamiento y la dosis total acumulada de cada fármaco, así como el número de pacientes que recibieron el tratamiento, encontrando dentro de las quimioterapias mayormente aplicadas fueron Etóposido, derivados de la vinca (vincristina y vinblastina), ciclofosfamida y doxorubicina, en ese orden de frecuencia, más adelante se hace una relación entre la quimioterapia y el diagnóstico reproductivo.

TABLA 1. QUIMIOTERAPIA RECIBIDA Y DOSIS TOTAL ACUMULADA

QUIMIOTERAPIA	NO. DE PACIENTES	DOSIS TOTAL ACUMULADA PROMEDIO
Doxorrubicina	10	288 MG
Ciclofosfamida	11	3 358 MG
Etóposido	13	1826 MG
Platinos	9	2006 MG
Metotrexate	3	42 000 MG
Esteroides	6	1220 MG
Bleomicina	9	40 UI
Derivados de la vinca	12	8.9 MG
Otros	8	----

Fuente: 19 pacientes de clínica de supervivientes

En la tabla 2 se realiza una relación de los pacientes con diagnóstico de infertilidad y el tratamiento que recibieron, fueron 5 pacientes 4 hombres y una mujer, la edad predominante al diagnóstico oncológico fue de 14 años, el tipo de cáncer fue variado teniendo 2 linfomas, dos sarcomas y un tumor germinal de SNC, los 5 pacientes recibieron quimioterapia combinada de las cuales las principales fueron doxorubicina, ciclofosfamida, Etóposido y derivados de la vinca, solo 4 de ellos recibieron radioterapia junto con la quimioterapia.

Tabla 2. Pacientes con infertilidad, diagnóstico y tratamiento

Paciente	S	Diagnóstico	Edad al Dx	Edad Actual	Doxorubicina	Ciclofosfamida	Etóposido	Platinos	Derivados de la vinca	Metotrexate	Esteroides	Radioterapia
1	M	Rabdomiosarcoma	14	20	x	x	x	x	x			
2	M	Linfoma no hodgkin	17	21			x		x	x	x	x
3	M	Sarcoma ewing	14	16	x	x	x		x			X
4	M	Germinoma	14	21			x	x				x
5	F	Linfoma Hodgkin	15	23	x	x			x		x	X

Fuente: 19 pacientes de clínica de supervivientes

X. DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron un total de 19 paciente que se encuentran en la clínica de supervivientes de cáncer infantil, con predominio en el sexo masculino, concordando con lo que se reporta en la literatura internacional donde se menciona que el cáncer es más frecuente en el hombre, las patologías oncológicas presentadas fueron variadas, nuestros pacientes se encontraban dentro de los rangos de edad que son esperados para las diferentes neoplasias, el tratamiento que se otorgo fue basado en protocolos nacionales e internacionales ya estandarizados, consistiendo en terapia multimodal que incluyo quimioterapia combinada, cirugía y en algunos casos radioterapia.

Se evaluó el estado reproductivo de los pacientes que ya se encontraban en vigilancia de la enfermedad en la clínica de supervivientes mayores de 11 años, haciendo una relación con el tratamiento recibido, ya que como es conocido la mayoría de los quimioterapéuticos tienen como efecto secundario gonadotoxicidad que puede estar manifestado como infertilidad, principalmente antraciclicos como ciclofosfamida y doxorubicina, platinos y derivados de la vinca, entre otros, los cuales formaron parte en su mayoría del tratamiento de nuestros pacientes, de igual forma la radioterapia se asocia con esta secuela y en la literatura está establecido la dosis con la que se ha asociado gonadotoxicidad, coincidiendo con los resultados de este estudio donde de los 5 pacientes 4 recibieron radioterapia, pudiendo realizar la asociación entre la infertilidad y el uso de esta modalidad de tratamiento.

Hoy en día esta secuela del tratamiento está tomando cada vez más importancia ya que contribuye a la calidad de vida de los pacientes, por lo que si ya está demostrado que la infertilidad es una realidad que se presenta con mucha frecuencia, ha de realizarse estudios de fertilidad basales y de ser posible preservación de células gonadales.

XI. CONCLUSIONES

Con el advenimiento de nuevos quimioterapéuticos, terapia blanco y mejoría en la terapia de soporte, la supervivencia global ha incrementado. En los pacientes supervivientes de cáncer es importante la reintegración a la sociedad con buena calidad de vida, que tengan un adecuado desarrollo emocional, social y profesional, las secuelas del tratamiento de un padecimiento oncológico son muchas y muy variadas, que pueden ser limitantes en el desarrollo del paciente, sin embargo en la actualidad el tratamiento del cáncer no solo se centra en curar la enfermedad, sino en que se cumpla este objetivo con las menores secuelas posibles, por lo que se han estudiado estrategias que contribuyan a esto como la reducción de dosis de radioterapia y quimioterapia, sustitución de fármacos quimioterapéuticos por otros menos gonadotóxicos, entre otros.

En el presente estudio se analizó el diagnóstico reproductivo de los supervivientes de cáncer infantil y la asociación con el tratamiento oncológico recibido, obteniendo así que el 26% de los pacientes son infértiles, de los cuales se encontró que la quimioterapia y radioterapia formaron parte de su tratamiento, aunque fue un porcentaje menor, el tamaño de la muestra es pequeño, aún falta por analizar a todos los adolescentes supervivientes, sin embargo podemos concluir que la infertilidad se encuentra dentro de las secuelas de nuestros pacientes supervivientes.

La toxicidad gonadal forma parte de las secuelas más importantes de la quimio y radioterapia, desde siempre se ha sabido que se presenta, sin embargo tenía prioridad la curación del paciente, hoy en día a tomado mayor importancia la infertilidad como secuela y la repercusión sobre el desarrollo integral del individuo, hasta el momento no existe un método para evitar esta secuela, sin embargo se pueden emplear estrategias como la evaluación de la fertilidad previo al inicio del tratamiento y de ser posible la preservación de células gonadales, ya que es una opción para estos paciente para que un futuro si tiene deseos reproductivos pudiera realizarse contribuyendo así a mejorar su calidad de vida.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. M.M. Andrés, V. Castel. Preservación de la fertilidad en niños y adolescentes con cáncer: situación actual y perspectivas futuras. *Revista Anales de Pediatría*, Septiembre de 2009. Páginas 440–446
2. Peris Bonet R, García Cano A, Muñoz Viera F, García Miguel P, Fernández-Delgado R, Maldonado Regalado MS, et al. *Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2006. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOP)*. Valencia: Universidad de Valencia; 2007.
3. Armenian, S.H., Landier, W., Hudson, M.M., Robison, L.L., & Bhatia, S. (2013). Children's oncology group's 2013 blueprint for research: survivorship and outcomes. *Pediatric Blood & Cancer*, 60, 1063–1068. doi: 10.1002/pbc.24422
Sanchez J. Cancer in adolescents. *Clin Transl Oncol*. 2007;9: 339–340.
4. Green D, Sklar C, Boice J, Mulvihill J, Whitton A, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;14:2374–81.
5. Rosoff PM, Katsur ML. Preserving fertility in young cancer patients: A medical, ethical and legal challenge [citado 15 Abr 2009]. Disponible en: URL: [www.psljournal.com/archives/papers /preservingFert.cfm](http://www.psljournal.com/archives/papers/preservingFert.cfm).
6. A. Góngora-Rodríguez, G. Capilla-González y L. Y. Parra-Forero, Preservación de la fertilidad en varones con padecimientos oncológicos. *Revista Mexicana de Urología* 2014;74(2):88-98.
7. Van den Berg H, Langeveld NE. Parental knowledge of fertility in male childhood cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2008;17: 287–291.
8. Greve, T., Clasen-Linde, E., Andersen, M.T., Andersen, M.K., Sørensen, S.D., Rosendahl, M., . . . Andersen, C.Y. (2012). Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukemia in complete remission contains no apparent viable malignant cells. *Blood*, 120, 4311–4316. doi: 10.1182/blood-2012-01-403022

9. Green D, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar C, Mertens A, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2677–85.
10. Green, D.M., Sklar, C.A., Boice, J.D.J., Mulvihill, J.J., Whitton, J.A., Stovall, M., & Yasui, Y. (2009). Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 2374–2381. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1839
11. Dolmans, M., Marinescu, C., Saussoy, P., Van Langendonck, A., Amorim, C., & Donnez, J. (2010). Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood*, 116, 2908–2914. doi: 10.1182/blood-2010-01-265751
12. Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M. Oophoropexy a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril*. 2009;91: e15–16.
13. Donnez J, Jadoul P, Van Langendonck A, Van Eyck A, Dolmans M. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2009.
14. Jaymeson S. Stroud, David Mutch, Janet Rader, Matt Powell, Premal H.Thaker, Perry W. Grigsby. Effects of cancer treatment on ovarian function. *Fertility and Sterility*. August 2009 (Vol. 92, Issue 2, Pages 417-427).
15. Domingo J, Ayllón Y, Domingo S, Cobo A, Crespo J, Pellicer A. New approaches to female fertility preservation. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:154–9.
16. Anderson, R.A., Wallace, W.H.B., & Baird, D.T. (2008). Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. *Reproduction*, 136, 681–689. doi: 10.1530/REP-08-0097
17. Guía para la Preservación de Fertilidad en pacientes oncológicas. Sociedad Americana de Oncología Clínica. 2006.

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

- Responsable del estudio:
Dra. Soledad del Carmen Pérez Caamal

- Asesores de Tesis:
Dra. Alma Edith Benito Reséndiz
Dr. Moreno García Jesús Daniel

RECURSOS MATERIALES

- Físicos:
Expedientes clínicos, base de datos, computadora.
- Financiero:
Ninguno

XIV. EXTENSIÓN

Se autoriza a la biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES		MESES					
		Julio- Sep.	Oct- Dic.	Enero 2017	Febrero	Marzo- Mayo	Junio- Agosto
1. ALISTAMIENTO PARA LA EJECUCIÓN							
1.1	Revisión Bibliográfica y elaboración de la propuesta de investigación						
1.2	Proyecto						
1.3	Preparación de los Instrumentos de Evaluación						
1.4	Reunión de investigadores para revisión de procedimientos del protocolo						
2. EJECUCIÓN DEL PROYECTO							
2.1	Ejecución del Proyecto*						
3. PROCESAMIENTO DE DATOS, ANALISIS Y RESULTADOS							
3.1	Evaluación final						
3.2	Análisis de datos						
3.3	Verificación de calidad de la información						
3.4	Análisis final						
4. DIVULGACIÓN							
4.1	Presentación del informe final						