



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“TITULO DE TESIS”

**PREVALENCIA DE FALLA GONADAL EN PACIENTES
SUPERVIVIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN ATENDIDOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

Tesis
para obtener el título de

**Especialista en
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Presenta

DRA. LLUVIA VIANEY FAJARDO ZALLAS

Tutor

**Dra. Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela
Tutor de Tesis**



Ciudad de México 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.

INDICE

1. MARCO TEÓRICO.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
3. JUSTIFICACIÓN	10
4. OBJETIVOS	13
5. CLASIFICACION DEL ESTUDIO.....	13
6. MATERIALES Y METODOS	13
7. POBLACION DE ESTUDIO.....	13
8. POBLACIÓN ELEGIBLE	13
9. CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
10. UBICACIÓN DEL ESTUDIO.....	15
11. TAMAÑO DE LA MUESTRA	15
12. VARIABLES	15
13. DESCRIPCION DE ESTUDIO.....	16
14. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
15. ASPECTOS ETICOS.....	17
16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	18
17. REFERENCIAS	19
18. ANEXOS	22
19. Anexo 1. Definición de variables	22
20. Anexo 2. Hoja de Captura de Datos	24

MARCO TEÓRICO

El cáncer infantil en México es la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre 5 y 14 años de edad, conforme a las cifras preliminares del 2013 reportadas en el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED). Las principales causas son leucemias con un 34.5%, linfomas y tumores del sistema nervioso central con un 19.5% y 16 % respectivamente. Esta prevalencia varía con la edad siendo más importante en los adolescentes. Cuadro 1

Cuadro 1: Principales tumores en edades específicas en México.

Orden de frecuencia	<1 año	1-12 años	13-18 años
1	LA	LA	Linfomas
2	SNC	SNC	SNC
3	Retinoblastoma	Linfomas	Tumores óseos
4	Tumor de Wilms	TW	LA

*DGE/SS, 2001.

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfo-reticular que se ha relacionado con la línea de linfocitos B caracterizado por crecimiento indoloro y progresivo de ganglios linfáticos con diseminación por contigüidad. Los linfomas representan la segunda neoplasia en cuanto a prevalencia en nuestro país con 19% de los casos de cáncer infantil. La incidencia de América latina es de 1-1.5 casos por cada 100,000 niños al año. ⁽¹⁻²⁾.

En el Instituto Nacional de Pediatría se atienden aproximadamente 120 casos nuevos de cáncer al año. De ellos 8 casos corresponden a Linfoma de Hodgkin.

Es una de las causas principales de cáncer en prepuberales y puberales; aproximadamente el 6 % de las neoplasias en pediatría; hay tres formas diferenciadas de linfoma de Hodgkin:

- *Forma infantil:* se presenta en individuos de 14 años o menos. La forma infantil de linfoma de Hodgkin aumenta la prevalencia en relación con el mayor tamaño de la familia y una situación socioeconómica inferior.
- *Forma en adultos jóvenes:* afecta a individuos de 15 a 34 años. Esta forma se relaciona con una situación socioeconómica más alta en países industrializados y orden más temprano de nacimiento.
- *Forma en adultos de edad más avanzada:* se presenta más comúnmente en individuos de 55 a 74 años.

En México se tiene mayor incidencia en el 2do decenio de la vida, presentándose con una alta frecuencia en los primeros 10 años, especialmente en el sexo masculino. ⁽³⁾

La supervivencia a largo plazo se ve afectada dependiendo del estadio y el nivel de riesgo, de manera global para los estadios I y II es de 100 y 96 % respectivamente, y disminuye en los estadios III y IV entre 92 y 80%. El tratamiento para LH infantil es en base a una combinación de quimioterapéuticos y no en todos los casos se requiere de radiación a dosis reducidas en las áreas afectadas, en un tiempo corto. ⁽⁴⁾

CONSECUENCIA DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.

Los pacientes supervivientes de Linfoma de Hodgkin cursan con una serie de complicaciones crónicas desde el punto de vista endocrinológico que amerita un seguimiento; dado que la sobrevida ha incrementado se deberá de vigilar de acuerdo al tipo a la extensión de la enfermedad, duración y tipo de tratamiento.

Las complicaciones endocrinológicas que cursa un paciente con tratamiento oncológico, son las siguientes:

- Deficiencia de hormona de crecimiento
- Hipotiroidismo primario, central, nódulos tiroideos o neoplasias tiroideas.
- Deficiencia de ACTH.
- Pubertad precoz.
- Hipogonadismo hipogonadotrópico
- Falla ovárica o testicular.
- Hiperprolactinemia.
- Obesidad.
- Resistencia a la insulina.
- Diabetes secundaria
- Síndrome metabólico.

Sin embargo estas se individualizan al tipo de tratamiento que recibe cada paciente, en el Linfoma de Hodgkin una de las afecciones más frecuente son las de la esfera sexual y reproductiva. (5, 6, 7, 8, 9,10, 11, 12, 13)

Quimioterapia

Los agentes quimioterapéuticos tienen diversas clasificaciones, de acuerdo a la fase celular en la que actúa, grupo químico y mecanismo de acción; esta último es la más utilizada, y en el siguiente esquema observamos los distintos grupos que lo conforman.

Cuadro 2. Agentes de Quimioterapia

Alquilantes Clásicos	- Ciclofosfamida - Ifosfamida - Clorambucil
Alquilantes No Clásicos	- Cisplatino

	- Carboplatino
	- Oxaliplatino
Anti metabolitos	- Metotrexate
Tiopurinas	- Mercaptopurina
	- Tioguanina
Análogos de Pirimidinas	- Citarabina
	- Gemcitabina
	- Fluorouracilo
Análogos de Deoxiadenosina	- Fludarabina
	- Cladribine
	- Clofarabina
Antibióticos Antitumorales	- Doxorrubicina
	- Daunomicina
	- Idarrubicina
	- Bleomicina
Alcaloides de la Vinca	- Vincristina
	- Vinblastina
	- Vinorelbina
Epipodofilotoxinas	- Etoposido
	- Teniposido
Camptotecinas	- Topotecan
	- Irinotecan
Misceláneos	- Esteroides
	- Asparaginasa

De acuerdo al tipo de acción de estos quimioterapéuticos, dependerá el efecto adverso. Uno de los mecanismos que mayor afectación es el que interviene en el ciclo celular, evitando la rápida proliferación de células malignas y favoreciendo la muerte celular; sin embargo durante el proceso actúa por igual en células de tejido sano, sobre todo en aquellas de vida media muy corta (médula ósea, tracto gastrointestinal y mucosas) limitando las dosis y el tiempo de exposición.

Las consecuencias endocrinológicas más importantes que se han observado con el tratamiento de los pacientes con Linfoma de Hodgkin son:

- Falla ovárica aguda.
- Menopausia prematura.
- Disfunción de células de Leydig.

- Ginecomastia.
- Azoospermia.
- Hipotiroidismo.
- Resistencia a la insulina.
- Dislipidemia. ⁽¹⁴⁾

En nuestro trabajo hacemos énfasis en las complicaciones relacionadas con la disfunción gonadal. En el ovario se tiene un número fijo de folículos primordiales desde los 5 meses de edad gestacional; estos folículos se pierden progresivamente con la edad de forma exponencial, culminando en la menopausia alrededor de los 50 años. Tanto la quimioterapia como la radioterapia aceleran el agotamiento de estos ovocitos, produciendo una menopausia prematura.

La edad y el estado de reserva ovárica antes del tratamiento son factores de riesgo de falla prematura ovárica, las mujeres más jóvenes toleran mayor dosis acumulada de quimioterapia antes de desarrollar amenorrea y tienen mayor posibilidad de reanudar la menstruación después del tratamiento, también es posible que mujeres prepuberales presenten menor daño, el principio en el que se basa ésta idea es por el número de folículos que se encuentran en el ovario sin presentar diferenciación. ^(15, 16, 17, 18)

El testículo es más vulnerable que el ovario; las células de Sertoli se encuentran en los túbulos seminíferos, envolviendo a las células germinales y formando parte de la barrera hematotesticular, éstas se encargan en dar el soporte estructural y nutricio a las células germinales para su diferenciación, es decir, durante la espermatogénesis, mediante la estimulación de Hormona folículo estimulante (FSH). Las células de Leydig bajo el control de Hormona Luteinizante, se encargan de la producción de testosterona.

El hipoandrogenismo primario o falla testicular puede resultar del tratamiento con altas dosis de agentes alquilantes, radiación testicular > 20 Gy, orquiectomía o combinaciones de éstas modalidades. El hipoandrogenismo central podría desarrollarse al recibir radioterapia a cráneo mayor a 30 Gy. Se pueden mantener niveles normales de testosterona con dosis no mieloablativas de agentes alquilantes o moderadas (dosis acumulada de ciclofosfamida mayor a 20 gr /m²) y radiación testicular menor a 20 Gy; sin embargo se puede desarrollar insuficiencia de células de Leydig subclínica (testosterona normal a baja, con elevación de LH).

Las células de Leydig son relativamente resistentes a la toxicidad del tratamiento, en comparación con las células germinales, de tal manera que pueden mantener niveles adecuados de testosterona, y es más frecuente que en sobrevivientes de linfoma desarrollen una pubertad normal y una vez que alcancen la madurez no puedan desarrollar una vida reproductiva plena. De manera consistente la exposición de quimioterapia gonadotóxica y radioterapia en la etapa prepuberal tiene una protección relativa, ya que se requieren mayores dosis de ambas para la afectación de la función. ^(19, 20)

Durante el curso de la misma enfermedad, se ha visto que aún antes del tratamiento el Linfoma de Hodgkin en un estadio avanzado se puede desarrollar disfunción gonadal, debido a la producción de citosinas inflamatorias y el estado de gravedad. El efecto de los distintos regímenes de quimioterapia para tratar el Linfoma de Hodgkin ha sido bien estudiado, combinaciones como ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona (COPP), se ha encontrado una reducción de la fertilidad de manera transitoria en un 90% y permanente aproximadamente un 30%. En cambio la combinación de doxorubicina, bleomicina, vincristina y dacarbazina (ABVD) ha sido asociada a una recuperación completa del conteo espermático, con o solamente una afectación leve de la fertilidad en un 50% de los pacientes. ⁽²¹⁾

Cuadro 3. Clasificación por riesgo de fármacos quimioterapéuticos.

ALTO RIESGO	MODERADO	BAJO
Ciclofosfamida	Cisplatino	Vincristina
Ifosfamida	Carboplatino	Metotrexate
Clormetamina	Doxorrubicina	Actinomicina
Busulfán		Bleomicina
Melfalán		Mercaptopurina
Procarbazina		Vinblastina
Clorambucil		

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años el pronóstico de los pacientes con Linfoma de Hodgkin ha mejorado, hasta un 90% debido al tratamiento multimodal a base de quimioterapia y radioterapia; sin embargo este no es inocuo; ya que los pacientes pueden presentar efectos adversos agudos o tardíos entre los que se encuentran alteraciones del crecimiento, alteraciones en la densidad mineral ósea y deficiencias endocrinológicas sobre todo del desarrollo puberal y la función reproductiva; el grado de afectación será determinado por distintos factores como estadio al diagnóstico, edad en el momento del tratamiento, duración y tipo de tratamiento, al igual que si hay o no recaída de la enfermedad. El Instituto Nacional de Pediatría al ser un hospital de 3er nivel y de referencia a nivel nacional, contamos con una mayor cantidad de pacientes para realizar este estudio descriptivo y poder traspolarlo a la población mexicana.

JUSTIFICACION

Se han descrito múltiples efectos secundarios del tratamiento oncológico en los pacientes supervivientes de Linfoma de Hodgkin, pero no tenemos estudios que describan la frecuencia de Falla gonadal en población pediátrica mexicana. Esta es necesaria para medir el impacto en la vida de los pacientes, y crear estrategias de prevención, que puedan reducir o evitar las consecuencias que afectan el desarrollo puberal y la función reproductiva de los pacientes una vez superado el periodo de enfermedad.

Con éste estudio podríamos identificar qué tipos de tratamientos son más gonadotóxicos, para buscar alternativas de preservación de la función ya sea ovárica y/o testicular, inicio de tratamiento sustitutivo oportuno y conocimiento del paciente acerca de su función reproductora en un futuro.

En el caso de los pacientes en desarrollo puberal, el uso de análogos de GnRH durante el tratamiento, tiene un efecto protector sobre la función gonadal, disminuyendo así los costos a largo plazo, evitando que el paciente se encuentre bajo tratamiento sustitutivo durante el resto de su vida. Además todos los estudios son enfocados a la vida reproductiva en la adultez, por lo que no contamos con epidemiología de esta complicación en la edad pediátrica.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cuál es la frecuencia de falla gonadal en los pacientes supervivientes de Linfoma de Hodgkin atendidos en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2000 al 30 de Abril del 2016?
2. ¿Cuál es el estadio al momento del diagnóstico en los pacientes de falla gonadal supervivientes de Linfoma de Hodgkin atendidos en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2000 al 30 de Abril del 2016?
3. ¿Cuáles son los diferentes esquemas de quimioterapia en los pacientes de falla gonadal supervivientes de Linfoma de Hodgkin atendidos en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2000 al 30 de Abril del 2016?
4. ¿Cuál es la frecuencia del uso radioterapia en los pacientes con falla gonadal supervivientes de Linfoma de Hodgkin atendidos en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2000 al 30 de Abril del 2016?

HIPÓTESIS

1. La frecuencia de falla gonadal en los pacientes supervivientes de Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría es del 20% en los pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología del 1ro de Enero del 2000 al 30 de Abril del 2016.
2. Los estadios más frecuentes al momento del diagnóstico de los pacientes de falla gonadal supervivientes de Linfoma de Hodgkin atendidos en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría del 1ro de Enero del 2000 al 30 de Abril del 2016, serán los más avanzados (III y IV) al igual que los que presentaron recaída.
3. Los esquemas de quimioterapia más empleados en los pacientes supervivientes de Linfoma de Hodgkin serán ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vincristina y Dacarbacina) y COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) en el 90% de los pacientes.
4. La frecuencia del uso radioterapia en los pacientes con falla gonadal supervivientes de Linfoma de Hodgkin atendidos en el Servicio de

Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría atendidos del 1ro de Enero del 2000 al 30 de Abril del 2016 será del 80%.

OBJETIVOS GENERAL

- Describir la frecuencia de Falla gonadal secundario al tratamiento con quimioterapia y radioterapia en pacientes pediátricos supervivientes de Linfoma de Hodgkin atendidos en el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 1ro enero del 2000 al 30 de Abril del 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir la frecuencia de falla gonadal de acuerdo al esquema quimioterapéutico específico en el periodo comprendido del 1ro de enero del 2000 hasta el 30 de Abril del 2016.
- Describir el estadio del Linfoma de Hodgkin al diagnóstico en los pacientes con falla gonadal, del 1ro de enero del 2000 hasta el 30 de Abril del 2016.

- Describir la frecuencia de falla gonadal en pacientes supervivientes de Linfoma de Hodgkin asociado a uso de radioterapia del 1ro de enero del 2000 hasta el 30 de Abril del 2016.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Transversal, observacional, descriptivo y retrolectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población objetivo:

Pacientes mexicanos supervivientes de Linfoma de Hodgkin y falla gonadal atendidos en el servicio de Endocrinología en un hospital pediátrico de 3er nivel en México.

Población elegible:

Paciente con Linfoma de Hodgkin y falla gonadal atendidos en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, tratados con quimioterapia y radioterapia en el periodo comprendido del 1ro de enero del 2000 hasta el 30 de Abril del 2016.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes de cualquier sexo con antecedente de Linfoma de Hodgkin, que se encuentren en vigilancia, en el Instituto Nacional de Pediatría y haya sido atendido en el Servicio de Endocrinología.
- Pacientes femeninos que a los 13 años no presenten desarrollo mamario
- Pacientes femeninos con ausencia de menstruación a los 15 años.

- Pacientes masculinos que a los 13 años presenten volumen testicular menor a 4 ml².
- Pacientes con ausencia de progresión en estadios de Tanner por más de 2 años.
- Expedientes que cuenten con determinaciones de Eje hipofisario gonadal (LH, FSH, Testosterona y/o Estradiol).
- En caso de que presenten una progresión adecuada de pubertad, determinada clínicamente (estadios de Tanner), no requerirán perfil de gonadotropinas y estradiol y/o testosterona para ser incluidos en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes hayan recibido tratamiento oncológico fuera del Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes que no hayan sido evaluados en la consulta de endocrinología en el Instituto nacional de Pediatría.
- Pacientes en edad prepuberal, menores de 13 años.
- Pacientes que presenten otras deficiencias hipofisarias, desnutrición severa, enfermedades crónicas, anorexia nerviosa u otras entidades que puedan causar pubertad retrasada.
- Pacientes que hayan recibido Radioterapia a cráneo o radioterapia corporal total
- Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.
- Pacientes con disfunción gonadal conocida previamente.
- Pacientes que presenten síndromes relacionados con hipogonadismo (Síndrome de Prader Willi, Síndrome de Turner, Síndrome de Noonan, Síndrome de Boucher-Neuhauser y Síndrome de Bardet-Bied).

UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Se realizarán revisiones de expedientes clínicos en el departamento de archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El linfoma de Hodgkin es una enfermedad con una prevalencia menor al 5 %. En un periodo de 5 años se han registrado 40 casos en el Instituto Nacional de Pediatría por lo que el tamaño de muestra será a conveniencia del investigador y se incluirán todos los pacientes que se hayan registrado en el Servicio de Oncología con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin desde Enero del 2000 a Abril del 2016.

VARIABLES

Se utilizarán variables demográficas como sexo y edad al diagnóstico del Linfoma de Hodgkin, se revisarán variables clínicas como Escala de Tanner para tamizar a los pacientes con sospecha de Falla gonadal, y se confirmarán mediante laboratorios como perfil de gonadotropinas y Testosterona o Estradiol para confirmar el diagnóstico. Otras variables son referentes al tipo de tratamiento administrado. Con detalle se describen las variables en el Anexo 1.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- Se identificarán a los pacientes de Linfoma de Hodgkin que se han diagnosticado en el Instituto Nacional de Pediatría con la ayuda del personal de informática del archivo clínico.
- Se revisarán los expedientes para seleccionar a los pacientes que han sido valorados por el servicio de Endocrinología y se encuentren en vigilancia, al

igual que descartar aquellos que no cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

- Se utilizara una Hoja de recolección de datos para concentra la información.
- Se capturaran en una base de datos Excel para realizar el análisis estadístico correspondiente.
- Una vez arrojados los resultados se utilizaran gráficas para las medidas de dispersión y se redactaran las conclusiones del estudio.

ANÁLISIS ESTADISTICO

Se realizará análisis descriptivo de las variables cualitativas (Sexo, Estadio de la enfermedad y Tipo de quimioterapia administrada) utilizando proporciones; y para las variables cuantitativas (determinaciones de laboratorios como testosterona, estradiol FSH y LH) se realizaran cálculos de media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución.

Se realizara una descripción de los valores obtenidos de las variables más frecuentes (en cuanto a la quimioterapia y dosis de radioterapia utilizada y estadio), y se relacionaran con la presencia de falla gonadal.

ASPECTOS ETICOS

En acuerdo a los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964 y con apoyo en lo previsto en la Ley general de Salud, en el Reglamento de la Ley General donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad. Este estudio al ser descriptivo y retrolectivo no participan individuos

activamente a los que se les aplique un procedimiento, intervención o alguna maniobra, al igual que los datos obtenidos no atentan contra su integridad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	PERIODO DE TIEMPO				
	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio- Julio 2016	Agosto 2016
Realización del protocolo					

Selección de expedientes electrónicos					
Revisión por el comité académico					
Revisión de expedientes					
Captura de datos.					
Análisis de los resultados e impresión de la tesis.					

REFERENCIAS

1. Rivera Luna R. Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. 1a ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2009. P. 1-9.
2. Dinand V, Arya LS. Epidemiology of Childhood Hodgkin's Disease: Is it different in Developing Countries? Indian Pediatr. 2006 Feb; 43(2):141-7.

3. Olaya-Vargas A. Linfoma de Hodgkin. En: Rivera-Luna R, editor. El niño con cáncer; los padecimientos más comunes para el médico no especialista. México: Editores de Texto Mexicanos; 2007. P. 61-74.
4. Rivera Luna R. Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. 1a ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2009. P. 63-74.
5. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al.: Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (9): 3227-32, 2000
6. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al.: Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 309 (22): 2371-81, 2013.
7. Mulder RL, Kremer LC, van Santen HM, et al.: Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 35 (7): 616-32, 2009
8. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, et al.: Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 69 (2): 65-74, 2008.
9. Patterson BC, Truxillo L, Wasilewski-Masker K, et al.: Adrenal function testing in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 53 (7): 1302-7, 2009
10. Constine LS, Rubin P, Woolf PD, et al.: Hyperprolactinemia and hypothyroidism following cytotoxic therapy for central nervous system malignancies. *J Clin Oncol* 5 (11): 1841-51, 1987.

11. Smith WA, Li C, Nottage KA, et al.: Lifestyle and metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer* 120 (17): 2742-50, 2014
12. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al.: Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 32 (32): 3643-50, 2014
13. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, et al.: Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (11): 4401-7, 2006
14. M. Steffens, V. Beauloyet, B. Brichardt, A. Robert, O. Alexopoulou, et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clinical endocrinology* 2008; 69, 819-827.
15. Irene Biasoli, Simona Falorio, Stefano Luminari, Nelson Spector, Massimo Federico. Fertility in female survivors of Hodgkin's lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(1):48-53
16. Marleen AE, Van Der Kaaj, Natacha Heutte, Paul Mejjinders, Edwige, et al. Premature Ovarian Failure and Fertility in Long-Term Survivors of Hodgkin's Lymphoma: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *JCO.* 2012; 30: (3) 291-299.
17. Wassin CH, Ann C. Mertens, Pauline Mitby, John Whitton, Marilyn Stovall, et al. Acute Ovarian Failure in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab,* May 2006, 91(5):1723–172.

18. M Krawczuk-Rybak, E Leszczynska, M Poznanska, B Zelazowska-Rutkowska, J Wysocka. The Progressive Reduction in the Ovarian Reserve in Young Women After Anticancer Treatment. *Horm Metab Res* 2013; 45: 813–819
19. SJ Howell and SM Shallet. Testicular function following chemotherapy. *Human reproduction update*. 2013; 7: (4) 363-369.
20. Lisa B. Kenney, Laurie E. Cohen, Margaret Shnorhavorian, Monika L. Metzger, Barbara Lockart, et al. Male Reproductive Health After Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: A Report From the Children's Oncology Group. 2012; 30 (27): 3408-3416.
21. W Hamish B Wallace, Richard A Anderson, D Stewart Irvine. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005; 6 (4): 209-218.

Anexo 1. **DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICION	UNIDAD DE MEDICION	CATEGORIA	ESCALA
Sexo	Género	Femenino/	Cualitativa	Reportado en

	biológico del paciente.	masculino	Nominal Dicotómica	Ficha de identificación.
Edad al inicio del tratamiento oncológico.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo.	Meses	Cuantitativa Discreta	Reportado en Ficha de identificación.
Edad en el momento del diagnóstico de la falla gonadal.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo.	Meses	Cuantitativa Discreta	Reportado en Ficha de identificación.
Estadio	Clasificación del estado de afectación y localización de la enfermedad basada en Ann Arbor.	- I - II - III - IV	Cualitativa Ordinal Politómica	Reportado en el expediente clínico.
Hormona Folículo Estimulante	Hormona que regula el desarrollo, el crecimiento, la maduración puberal, y los procesos reproductivos.	U/L	Cuantitativa continua	Reportado en la Hoja de concentración de laboratorios.
Hormona Luteinizante	Hormona que regula el desarrollo, el crecimiento, la maduración puberal, y los procesos reproductivos.	U/L	Cuantitativa continua	Reportado en la Hoja de concentración de laboratorios.
Estradiol	Hormona	pg/ml	Cuantitativa	Reportado en la

	esteroidea sexual femenina.		continua	Hoja de concentración de laboratorios.
Testosterona	Hormona esteroidea sexual masculina.	Pg/ml	Cuantitativa continua	Reportado en la Hoja de concentración de laboratorios.
Quimioterapia	Fármacos utilizados en el tratamiento del Linfoma	- ABVD - COP - ICE - Otros	Cualitativa nominal Politomica.	Reportado en la Hoja de Tratamiento oncológico
Radioterapia	Tratamiento en base a partículas u ondas de alta energía.	Gy	Cuantitativa discreta	Reportado en la Hoja de Tratamiento oncológico

ANEXO 2. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Nombre del paciente: _____

Expediente: _____.

Fecha de nacimiento __/__/____.

Edad al diagnóstico LH: _____ meses.

Sexo: Femenino ____ Masculino ____

Escala de Tanner al inicio del tratamiento Genital o Mamario ____ /Púbico ____

Estadio de Linfoma de Hodgkin: I ____ II ____ III ____ IV ____

Quimioterapia:

ABVD _____

COPP _____

ICE _____

Otro _____ Especificar esquema

_____.

Radioterapia: No ____ Si ____ Cuantos Gy? _____. Localización:

_____.

Recaída: Si ____ No _____

LH _____

FSH _____

Testosterona _____

Estradiol _____

Falla Gonadal: Presente _____ Ausente _____