



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR.
SILVESTRE FRENK FREUND" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

**FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A FALLA GONADAL EN
VARONES ADOLESCENTES SOBREVIVIENTES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA**

TITULACIÓN OPORTUNA

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. VILMA PATRICIA TERREROS BARROS

Residente de Endocrinología Pediátrica
Matricula: Médico Extranjero
Teléfono: 5561502089
Correo electrónico: pateba15@hotmail.com

TUTORES DE TESIS:

DRA. EULALIA PIEDAD GARRIDO MAGAÑA Matricula 9237313
Correo electrónico: garridoluluotmail.com

Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica. UMAE. Hospital de Pediatría Centro
Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Tel 5627 6900.

DRA. KARINA ANASTACIA SOLÍS LABASTIDA Matricula 99362232
Correo electrónico: kas_anastacia@yahoo.com

Médico Adscrito Servicio de Hematología Pediátrica. UMAE. Hospital de Pediatría Centro
Médico Nacional Siglo XXI. Tel 5512956258

N° DE REGISTRO: R-2019-3603-028

Ciudad de México, Octubre de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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:

RESUMEN:.....	2
JUSTIFICACIÓN:	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	15
OBJETIVOS	16
MATERIALES Y MÉTODOS:	17
Universo de Estudio:	17
Lugar de Realización:	17
Tamaño de Muestra:	17
Diseño y Tipo de Estudio:	17
Criterios de Inclusión:	17
Criterios de Exclusión:	17
Variables y Escala de Medición:	18
MÉTODOS:	19
Análisis Estadístico:	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS:.....	20
Recursos Humanos:	20
Recursos Materiales:	20
Recursos Financieros:	20
RESULTADOS:.....	21
DISCUSIÓN:	26
CONCLUSIONES:.....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:.....	30

RESUMEN:

Antecedentes:

La pubertad es el periodo de transición que se presenta en varones de los 9 a 13 años, mediante la activación de Eje Hipotálamo – Hipófisis – Gónada; proceso que se puede ver interrumpido por lesiones a nivel testicular ocasionado por la administración de quimioterapia y radioterapia secundario al tratamiento de la leucemia.

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la neoplasia más frecuente de la infancia, representa el 80% de leucemias aguda en la edad pediátrica, en cuyo tratamiento se administran medicamentos potencialmente gonadotóxicos, alterando la espermatogénesis y la secreción hormonal.

Objetivo:

Identificar la frecuencia de daño gonadal en varones adolescentes sobrevivientes más de 5 años a Leucemia Linfoblástica Aguda.

Materiales y Métodos.

Estudio observacional, transversal, descriptivo, en el que se incluyó a todos los pacientes sobrevivientes a leucemia linfoblástica aguda, que acudieron a la consulta externa del servicio Hematología y Endocrinología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI. Previa firma de consentimiento y asentimiento informado se realizó por la tesista la medición de somatometría corporal (peso talla, IMC) y genital (índice de volumen peneano y volumen testicular de acuerdo a orquidómetro de Prader) identificación de estadio de Tanner, toma de 5cc de sangre de vena antecubital para medición de gonadotropinas (LH, FSH, Testosterona)

Análisis Estadístico:

Estadística descriptiva: para variables cuantitativas de distribución normal media y desviación estándar y para distribución libre: mediana, mínimos y máximos. Las cualitativas se expresó en Frecuencia simple y porcentajes.

Resultados:

Se identificó 89 sobrevivientes, 36% hombres (32), 21 fueron incluidos, mediana de edad 11.7 años (9.3 -16.8), peso 48 Kg (28-87.7), talla 147.3 cm (126.4-169), tiempo de evolución de enfermedad 8 años (5-10.8), se utilizó protocolo de QT BFM 95 en el 95% los casos y 19.04% recibió radioterapia, dosis media 20.1±4.3 Gy, sobrepeso y obesidad 52%, talla baja 4.7%, pene SZ<2DE 14.2%, hipotrofia testicular SZ<2 23%, los pacientes con somatometría genital alterada presentaron niveles de LH 45.79mUI/ml (3.76-7.11), FSH 3.68mUI/ml (3.29-4.48)

significativamente mayor a los niños con volumen testicular normal LH 1.8mUI/ml (0.79-5.88)l, FSH 2mUI/ml (0.92-3.87), falla gonadal en 9.5% de los adolescentes .

Conclusiones:

Los sobrevivientes de LLA presentaron hipotrofia gonadal 23% con datos de hipogonadismo subclínico, el 9.5% presento datos de daño germinal asociado a mayor tiempo de evolución e infiltración testicular con administración de radioterapia a dosis > 22Gy.

En los niños con hipotrofia testicular se observó incremento de valores de gonadotropinas como respuesta compensatoria a daño en el testículo, por lo que se requiere de seguimiento, para permitir desarrollo puberal normal y preservar la función reproductiva ya que puede tratarse de datos tempranos de “Hipogonadismo Subclínico”.

Keys Word: Falla Gonadal, Hipogonadismo Subclínico.

ANTECEDENTES:

La Pubertad es definida como el periodo de transición física, hormonal y psicológica de la infancia a la edad adulta, su inicio varía según la etnia y está influenciada por factores genéticos y ambientales; generalmente inicia en niñas entre los 8 a 13 años y 9 a 14 años en los niños y tiene una duración aproximada de 3 a 4 años, en esta etapa se produce aparición de caracteres sexuales secundarias, cambios morfológicos característicos de cada sexo, inicio de la capacidad reproductiva, incremento de la velocidad de crecimiento y adquisición del 40% de la masa ósea.^{1, 2}

Para el inicio de la pubertad se requiere de la activación de Eje Hipotálamo-Hipófisis- Gonadal con la participación de diferentes factores como los genéticos, metabólicos, ambientales, étnicos, geográfico entre otros.^{1,2}

Esta activación está regulada por el centro generador de GnRH que se localiza en el área preóptica del hipotálamo, conformada por un conjunto de neuronas peptidérgicas, que expresan el gen GnRH. Existen dos tipos de señales para el inicio de la pubertad: estimuladoras e inhibidoras.^{3,4}

Dentro de las señales que van estimular el inicio de pubertad tenemos el incremento del tono del Glutamato, las Kisspeptinas y la Neurocinina B (NKB), familia de las Taquiquininas, que controlan la liberación de GnRh. Una mutación del gen receptor de la Kisspeptina 1 (antes conocido como GPR54) localizado en las neuronas GnRH o del receptor de NKB, se han identificado como causa de Hipogonadismo Hipogonadotrófico, al no permitir la liberación de hormona liberadora de Gonadotropinas.^{2, 4}

Además de los factores ya mencionados, la función adecuada del eje Hipotálamo-Hipófisis está regulada por factores metabólicos y nutricionales, en este contexto es necesario que los niños tengan un umbral de peso corporal para el inicio y desarrollo de la pubertad, teoría conocida como peso crítico, en la cual se describe que se requiere un mínimo de 17% de grasa corporal para que se inicie la pubertad. El tejido adiposo es importante para proporcionar energía corporal, y para la producción de la hormona leptina que estimula las células de adenohipófisis para la liberación de gonadotropinas y de esta manera mantener una progresión puberal normal. La Insulina es la hormona que estimula la producción de Leptina ejerciendo un efecto positivo en el desarrollo de la pubertad y sistema reproductivo debido a su similitud estructural con la IGF 1.^{2, 5}

Para iniciar la pubertad se requiere de una disminución del tono inhibitorio, que depende de la secreción del GABA (ácido alfa aminobutírico), de los péptidos opioides en las neuronas GnRH y de la integridad del gen MKRN3, que impiden la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas.^{1,2,4}

Los factores metabólicos que tienen efecto inhibitorio para el inicio de la pubertad, se encuentra la Ghrelina, hormona secretada por el estómago, que tiene un efecto

sobre la pulsatilidad de la gonadotropina y disminuye la capacidad de respuesta de la LH a GnRH. ²

Al inicio de la pubertad la GnRH, incrementa su pulsatilidad de predominio nocturno, liberada a través de los axones terminales en la eminencia media, estimulando la síntesis y secreción de la Hormona Luteinizante (LH) y Folículo Estimulante (FSH) en la adenohipófisis, permitiendo la activación de las funciones gonadales exocrina (maduración de las células germinales) y endocrina (secreción de los esteroides sexuales). ⁶

A nivel testicular, la FSH se une a los receptores de las células de Sertoli, lo que estimula la síntesis y secreción de Inhibina y de Hormona anti Mulleriana (AMH), e inicia la espermatogénesis e induce el crecimiento del pene, la profundización de la voz, el crecimiento del cabello y el aumento de la musculatura. (estadio III y IV de Tanner). ⁷⁻⁹

La testosterona además promueve el crecimiento de los túbulos seminíferos, que se ve reflejado con el aumento de volumen testicular. ^{8,9}

Los valores de LH varían durante la infancia, pero generalmente valores por arriba de 0.3mIU/ml (0.3UI/lt) por método de electro quimioluminiscencia es un dato bioquímico de inicio la pubertad a nivel central. Las concentraciones puberales de FSH en niños son 0.64 – 8.74UI/lt, y los niveles de testosterona varía de acuerdo al estadio puberal que se encuentre el varón, Tanner I (5ng/dl o 0.2ngml/lt), Tanner II (167ng/dl o 5.8nmol/lt), Tanner III (719 ng/dl o 0.7 – 25nmol/lt), en Tanner IV (912ng/dl o 0.9-31.7nmol/lt) y Tanner V (975ng/dl o 3.8 – 33.8nmol/lt). ¹⁰

La pubertad se clasifica de acuerdo a los estudios de Marshall y Tanner en cinco etapas en varones (Tabla 1) el primer signo de inicio de la pubertad es el incremento de volumen testicular (gonarquía). El desarrollo del vello púbico y axilar, un proceso denominado pubarquía, generalmente se presenta 1 a 1.5 años posterior al inicio de la pubertad, y se debe a un aumento en la producción de andrógenos suprarrenales (adrenarquía). La concentración de Dehidroepiandrosterona Sulfato es el mejor marcador para la presencia de Adrenarquía. ³

Tabla 1. Clasificación de Marshall y Tanner ¹⁰

	Genital	Vello Púbico	
Estadio I	Prepuberal (<4ml o <2.5cm)	Prepuberal, puede haber algo de vello.	
Estadio II	Alargamiento de los testículos (4 - 6ml o 2.5 – 3.2cm) y escroto, sin crecimiento del pene.	Vellos púbicos lisos, finos y escasos, típicamente en base de pene o a lo largo del labio mayor	Adrenarquía

Estadio III	Alargamiento de los testículos (6 - 12ml o 3.3 – 4.1cm) y escroto, crecimiento longitudinal del pene	Vellos púbicos largos, oscuros y rizados, limitados al pubis.	Gonarquia Estiron Puberal
Estadio IV	Alargamiento adicional del testículo (12 a 15ml o 4.1 a 4.5cm) y el escroto, el pene crece en longitud y diámetro.	Vello púbico de adulto en calidad, sin extensión a muslos.	Gonarquia
Estadio V	Genitales masculinos maduros (>15ml o >5cm).	Vello púbico de adulto, con extensión a los muslos.	

La pubertad tardía se define clínicamente por ausencia o desarrollo incompleto de las características sexuales a una edad de 2 a 2.5 SD por encima de la media de la población o 14 años de edad en los niños. A la ausencia o desarrollo incompleto de las características sexuales secundarias a los 18 años se denomina Hipogonadismo.²

La ausencia de activación del eje H-H-G debido a un defecto en el Sistema Nervioso Central se define como Hipogonadismo Hipogonadotrófico o de etiología central, el cual puede ser de origen genético como el Síndrome de Kallman (defecto en el desarrollo de las neuronas productoras de GnRH) o adquirido a causa de un tumor, el uso de medicamentos o enfermedades inflamatorias o sistémicas.²

En este espectro hay que hacer diagnóstico diferencial con el retraso constitucional del crecimiento, que es una variante de la pubertad normal, marcado por un inicio espontáneo muy tardío de la pubertad, constituyendo la causa más común de pubertad retrasada (65% de los casos), su diagnóstico se realiza por exclusión de otras etiologías.²

La ausencia del desarrollo puberal causado por un defecto intrínseco en las gónadas se denomina hipogonadismo hipergonadotrófico o primario, este último puede ser de etiología congénita como en el síndrome de Turner, Klinefelter, Galactosemia, Síndrome de regresión testicular, disgenesia gonadal, resistencia a andrógenos y mutación en el receptor de LH o FSH. Las formas adquiridas secundarias más frecuentes son las ocasionadas por torsión testicular u ovárica, gonadectomía y enfermedades autoinmunes y pacientes portadores de cáncer infantil que han sido sometidos a tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia o por infiltración gonadal como en los pacientes con LLA.^{2,4,11}

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente de la infancia, representa el 80% de leucemias aguda en la edad pediátrica, con un pico de

incidencia de 2 a 5 años. La supervivencia ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas, del 10% de los niños en los años 70 al 90% en los países desarrollados durante la actualidad, debido a avances de la genética molecular y en los regímenes de tratamiento. La LLA resulta de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura, la misma que tiene alta tasa de proliferación y reordenamiento genético, características que favorecen a la aparición de mutaciones espontáneas y otras alteraciones citogenéticas.¹²

Su etiología es multifactorial e incluye causas genéticas como translocaciones cromosómicas, además de la presencia de la enfermedad en varios miembros de una misma familia y enfermedades genéticas como síndrome de Down, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi.¹²

Entre los factores medioambientales relacionados con LLA están la radiación acumulada a lo largo de la vida, la exposición a benceno y a algunos medicamentos (agentes anquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II).¹²

El virus de Epstein-Barr en la Leucemia Linfoblástica Aguda L3, y los virus Linfotrópico de células T humano) I y II en algunos casos de leucemias del adulto, han sido los únicos factores infecciosos asociados a Leucemia.¹³

La LLA se puede clasificar de acuerdo a sus características morfológicas según el grupo de trabajo Francés Americano Británico (FAB) en L1, L2, L3, y desde el punto de vista Inmunobiológico, de acuerdo a estadio madurativo de los linfoblastos, que se relaciona con el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad.¹⁴

La presentación clínica más frecuente son signos y síntomas asociados con insuficiencia medular: anemia, trombocitopenia y neutropenia. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante el estudio morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea.¹²

El pronóstico se ve relacionado con la estratificación de grupos de riesgo, utilizando: la edad, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo, respuesta precoz al tratamiento (enfermedad mínima residual), y anomalías genéticas.¹²

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de acuerdo con estratificación de los grupos de riesgo se dividen en: a) Grupo de riesgo alto (RA) pobre respuesta a la ventana de prednisona, y/o no remisión completa en el día 33, y/o evidencia de t(9:22) o BCR/ABL, y/o evidencia de t(4:11) o (MLL/AF4. b) Riesgo intermedio (RI) sin criterios de RA, cuenta inicial de leucocitos de mayor o igual 20×10^9 /litro o más, y/o edad menos de 1 año y mayor de 6 años de edad, y/o LLA – T. c) Riesgo estándar (RE), sin criterios de riesgo alto, cuenta con recuento de leucocitos menor 20×10^9 /litro y edad al diagnóstico entre 1 a 5 años, y no LLA-T.¹⁵

El tratamiento se divide en tres etapas: Inducción, Consolidación (Intensificación) y Mantenimiento. Durante la inducción a la remisión se busca erradicar más del 99% de la carga inicial de las células leucémicas, para restaurar la hematopoyesis.

Cuando se restaura la hematopoyesis normal, los pacientes reciben tratamiento de intensificación.^{16,17}

Existen diferentes esquemas de Quimioterapia para el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda a nivel mundial, siendo los más utilizados el protocolo Berlin-Frankfurt-Munster 95 (BFM 95), el Dana Farber y el St. Jude. En el Hospital de Pediatría CMN SXXI se administra el Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) 95, desde el 2010, que es un tipo de tratamiento quimioterapéutico que ha demostrado ser más efectivo, disminuye el tiempo de administración de tratamiento, aumenta la supervivencia especialmente en pacientes con riesgo alto y reduce la toxicidad aguda y a largo plazo.^{15, 18}

El uso de radioterapia combinada con quimioterapia es una opción de tratamiento inmunosupresor y mieloablativo eficaz y válido para la preparación de pacientes para trasplante de células madre hematopoyéticas; sin embargo, han reportado efectos secundarios de forma aguda y tardía.¹⁹

El tratamiento profiláctico de Sistema Nervioso Central (SNC) previamente se realizaba con radioterapia; sin embargo, se ha descrito un incremento de incidencia de segundas neoplasias, por lo que en la actualidad ha quedado en desuso y se realiza quimioterapia intratecal.

En el Protocolo BFM 95, la radioterapia preventiva solo está indicada para LLA de células T y el grupo de Alto Riesgo, a una dosis de 18Gy.^{20,21}

La recidiva leucémica a nivel testicular se ha descrito en el 5 al 40% de los casos, sobre todo en la leucemia linfoblástica aguda, ameritando administración de radioterapia para la infiltración testicular.²²

En relación con el tratamiento, se reporta que aproximadamente del 1 al 3% de los pacientes mueren durante la inducción, por complicaciones secundarias a la administración de tratamiento (infecciones, síndrome de lisis tumoral, trombosis, hemorragias, crisis convulsivas, etc), y también complicaciones a largo plazo siendo las alteraciones endocrinológicas más frecuentes.¹⁸

Las alteraciones secundarias a la administración de tratamiento de Cáncer frecuentemente afectan al sistema endocrinológico, produce deficiencias neurológicas y cognitivas, y afecciones cardíacas y respiratorias; por lo que es necesario el seguimiento y monitoreo de los sobrevivientes de cáncer infantil con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad relacionada con los efectos a largo plazo.²³

Las complicaciones endocrinológicas secundarias a la terapia para la Leucemia Linfoblástica Aguda incluyen: desmineralización ósea, alteraciones en el crecimiento, insuficiencia adrenocortical, diabetes mellitus, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y cambios en la concentración de hormonas tiroidea, obesidad, hipotiroidismo, disfunción gonadal e infertilidad.²⁴

En un estudio realizado en 2013 por Brignardello y cols., realizado en Italia, en el que se incluyeron 310 adultos en seguimiento durante 16 años, se documentó que más del 50% de sobrevivientes a cáncer infantil tuvieron alteraciones endocrinológicas, representadas principalmente por: disfunción gonadal (42.2% de hombres tuvieron alteraciones en la espermatogénesis), hipotiroidismo primario (17.74%, asociados radiación en cuello) y deficiencia de hormona de crecimiento (16.33%, con diagnóstico previo de tumor de Sistema Nervioso Central y hematológicas malignas).^{23, 25}

La deficiencia de Hormona de Crecimiento (HC) es el signo inicial de hipopituitarismo y puede ser observado después de dosis de radioterapia tan bajas como 18 Gy. La deficiencia HC ha sido asociada con talla baja y a alteraciones en la mineralización ósea. El tratamiento exclusivo con quimioterapia es responsable del 2% de déficit de hormona de crecimiento.^{23,25}

El eje Tirotrópo se afecta después de administración de dosis de radioterapia mayor de 30Gy, con una incidencia de hipotiroidismo central del 8%, primario del 10% y mixto de 2%, diez años de tratamiento. Algunos quimioterápicos, como la vincristina, las nitrosureas y el cisplatino, se han asociado con un efecto citotóxico sobre tejido tiroideo; por lo que se debe realizar un screening de TSH y T4 anualmente a los sobrevivientes de Cáncer.²⁵

El eje Hipotálamo – Hipófisis- Adrenal es relativamente resistente, el daño se produce con dosis que superan los 50Gy. En los esquemas de quimioterapia que utilizan corticoides exógenos que superen dosis de 6mg/m²sc/día administrados por un período de 28 a 42 días, se observa una supresión transitoria del eje, que se recupera en alrededor de 4 a 8 semanas después de suspender el tratamiento.²⁵

La obesidad y síndrome metabólico en niños sobrevivientes a LLA se presentó con mayor frecuencia en niños con menor edad al diagnóstico, más tiempo de seguimiento y con dosis elevadas de radioterapia o glucocorticoides, asociado a niveles bajos de hormona de crecimiento e insensibilidad a la leptina.²⁶

Se ha observado deficiencia o insuficiencia de 25 – OH – D en los pacientes sobrevivientes de LLA que recibieron tratamiento durante la pubertad; esto se explica debido a que el 40% de masa ósea se obtiene durante esta etapa, lo que puede contribuir a la incapacidad de recupera una densidad mineral ósea normal después de completar el tratamiento.²⁴

Otras endocrinopatías que afectan al eje de la prolactina, la secreción de hormona antidiurética y la paratiroides se observa más frecuentemente en pacientes sometidos a radioterapia.²⁵

Durante el tratamiento de cáncer las drogas utilizadas en quimioterapia se pueden clasificar según el riesgo de producir afectación gonadal en medicamentos de alto riesgo (Ciclofosfamida, Ifosfamida, Clormetina, Busulfán, Melfalán, Procarbina,

Clorambucil), mediano riesgo (Cisplatino, Carboplatino, Doxorubicina) y bajo riesgo (Vincristina, Metotrexate, Dactinomicina, Bleomicina, Mercaptopurina, Vinblastina).²⁶

Los agentes Alquilantes, Cisplatino y Nitrosoureas producen daño al reticular el ADN. La duración y permanencia de la azoospermia inducida por Citotóxicos, depende de la dosis, efectos aditivos de los diferentes agentes que se administran de forma simultánea y del grado de daño a las células madre.²⁸

Está descrito que la Ciclofosfamida produce azoospermia permanente a dosis acumulada mayor a 7.5gr/m² y en dosis menor a 7.5gr/m² se espera que la recuperación ocurra en el 70% de los pacientes, en un lapso de 2 a 5 años.²⁸

Fármacos como las antraciclina, los inhibidores de microtúbulos y los antimetabolitos, no producen azoospermia prolongada como monoterapia. Los inhibidores de topoisomerasa, los análogos nucleósido, los inhibidores de síntesis de metabólicos, los dirigidos a microtúbulos, los inductores de ruptura de ADN y corticoesteroides producen reducción temporal del recuento de espermatozoides, ya que dañan a las células diferenciadas.²⁸

Se ha observado un incremento en el riesgo de hipogonadismo en pacientes sometidos a Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas, debido a las altas dosis de agentes gonadotóxicos y que a menudo se realiza en pacientes con mayor número de recaída.²⁹

A nivel testicular una dosis acumulada de 24 Gy puede causar azoospermia y dosis superiores a de 20 Gy causan daño de células de Leyding, con mayor afección si se administra a más temprana edad, llegando a ameritar reemplazo androgénico.³⁰

En hombres, las células Sertoli son más sensibles al daño secundario a uso de quimioterapia, especialmente a agentes alquilantes y derivados del platino, que alteran la espermatogénesis, el grado de daño es dosis dependiente y se manifiesta por altos niveles de FSH y azoospermia.²⁶

La recuperación de la producción de espermatozoides depende de la supervivencia de las espermatogonias y su capacidad de diferenciarse; se observa un recuento normal de espermatozoides y fertilidad 12 semanas posteriores al tratamiento.²⁸

La espermatogonia es más sensible al efecto del tratamiento, además no pueden ser reemplazadas por nuevas células, lo que da lugar a un proceso llamado agotamiento de la maduración, y por lo tanto disminución persistente de la producción de espermatozoides.²⁸

La azoospermia generalmente se produce 2 meses después de administración de tratamiento, no evidenciadas antes de este periodo debido a la supervivencia de algunas espermatogonias diferenciadas y al almacenamiento de espermatozoides en el epidídimo.²⁸

Las células de Leydig son relativamente resistentes a la toxicidad de los tratamientos; sin embargo, dosis altas de quimioterapia e irradiación testicular pueden provocar hipo androgenismo (fatiga, falta de libido, osteoporosis prematura y trastornos metabólicos).³¹

El daño gonadal secundario al tratamiento da lugar a hipogonadismo hipergonadotrófico masculino, definido como la falla testicular para producir los niveles fisiológicos de testosterona, espermatozoides o ambos.¹¹ El diagnóstico se establece en base a signos y síntomas en combinación niveles séricos bajos de testosterona. En niños prepúberes: retraso de la pubertad o desarrollo sexual incompleto, habitus eunucoide, voz aguda, vello corporal escaso, músculos mal desarrollados, micropene y cierre epifisiario tardío. En los varones postpúberes se manifiesta por: bochornos, disminución de libido, disfunción eréctil, disminución del tamaño testicular, pérdida de vello corporal, atrofia muscular, disminución de fuerza muscular, fatiga, irritabilidad, depresión y trastornos del sueño.³²

Bioquímicamente se denomina Hipogonadismo Hipergonadotrópico los niveles elevados de FSH (mayores 8.74UI/lt) por daños ocasionado en el epitelio Germinal, y de LH (mayor a 9mUI/ml) por lesiones de las células de Leyding, y valores disminuidos de testosterona (<50ng/dl).^{11,32,33}

El análisis del semen sirve como el estándar de oro para predecir la capacidad reproductiva de los hombres en edad reproductiva; sin embargo, en los pacientes en los que no se puede contar con una muestra, los marcadores séricos de función gonadal pueden servir como una herramienta de detección del daño testicular.³⁴

La FSH, la inhibina B y, más recientemente, la AMH se han investigado como biomarcadores de la función de los túbulos seminíferos, los dos últimos son productos de la célula de Sertoli, que nos permiten evaluar su funcionalidad.³⁵

La hormona Folículo estimulante proporciona una evaluación indirecta útil de la fertilidad, según un meta análisis publicado en 2017 en que se incluyeron 317 resultados de valores séricos de FSH y composición de semen, se determinó que la FSH es un excelente factor predictivo de azoospermia con valores superiores a 10.4UI/lt.³⁶

Los valores de inhibina B después de la pubertad dependen de la secreción de FSH y se asocian con la concentración de espermatozoides y el volumen testicular.^{28, 37}

La hormona antimulleriana, en los hombres es elevada al nacer y después disminuye en la pubertad por el aumento de la secreción de testosterona y de la expresión del receptor androgénico en la superficie de las células de Sertoli maduras.³⁸

En los pacientes con lesión gonadal se observa valores de LH y FSH aumentadas (relación negativa) con Inhibina B disminuida (relación positiva).^{28,37}

En el contexto de daño gonadal el descenso del cociente InhibinaB/FSH es utilizado como marcador de lesión en las células de Sertoli. ³⁴

La inhibina B después de la quimioterapia se puede tomar como primer paso para evaluar el daño gonadal y permite identificar a los sobrevivientes con riesgo de insuficiencia en la espermatogénesis. ³⁴

La quiescencia testicular en la edad prepuberal, se ha descrito como un factor protector contra el daño gonadal inducido por la quimioterapia; sin embargo, los agentes alquilantes actúan de manera inespecífica del ciclo celular, lo que explica el daño de las células con una tasa de proliferación baja y el riesgo de daño después de la quimioterapia independientemente de la edad. ³⁴

Los niveles de LH levemente incrementados y testosterona ligeramente más baja en los sobrevivientes con desarrollo puberal normal, podrían indicar que existe una disfunción de las células de Leydig, que puede ser compensada por el aumento de LH. ³⁴

A lo largo de los años se han realizado varios estudios en población pediátrica, en los que se relaciona el tratamiento oncológico e hipogonadismo, entre los que destacan:

En Suecia, en el año de 2004 Frisk P, y cols, publicaron un estudio en el que se incluyeron 17 niños que fueron sometidos a trasplante de médula ósea, los cuales recibieron altas dosis de medicamentos citostáticos y radiación corporal total y testicular, el cual se observó que los niños que no recibieron radioterapia testicular iniciaron pubertad espontáneamente. ³⁹

En el año 2009, Finlandia, Nurmio M, y cols, incluyeron 23 biopsias de pacientes prepuberales, con antecedente de leucemia linfoblástica aguda, en el que se valoró la función testicular mediante la determinación de volumen testicular, niveles de Inhibina B, FSH, LH y toma de biopsia de testículo, se reportó que el daño a las espermatogonias se ve relacionado con la dosis acumulada de ciclofosfamida. (mayor de 10gr/m²). ⁴⁰

En un estudio realizado en Turkia por Karakaya P, (2013) incluyeron a pacientes menores de 18 años, con más de 5 años de sobrevida a LLA, que recibieron tratamiento con esquema BFM 90 y BFM 95, se reportó que la principal endocrinopatía fue sobrepeso y obesidad en el 60%, junto con otros componentes de síndrome metabólico (resistencia a la insulina, hiperlipidemia), sin relación significativa con uso de radioterapia o esteroides. La talla baja se presentó en pacientes que recibieron radioterapia intracraneal a dosis mayores a 24Gy. Además, de casos de Pubertad Precoz y osteopenia; sin registro de casos de disfunción tiroidea e hipogonadismo los cuales no se buscaron intencionadamente.

Bayram C. y cols, en el 2014, publicaron un estudio realizado en el hospital de St. Jude , que incluyo 60 pacientes diagnosticados con leucemia entre enero de 2003 y febrero de 2009 en la Clínica de Hematología Pediátrica de Ankara, que estuvieron en remisión por al menos 2 años, con una edad media de 14 años, se evidenció que la dosis acumulada de agente alquilantes con variaciones en el semen de pacientes sobrevivientes de cáncer, mediante la estimación de Dosis Equivalente a Ciclofosfamida, el mismo que se identificó: azoospermia (media CED 10830mg/m2sc) en 25% , oligospermia en 28 % (media CED 8480mg/m2sc) y 48% con normosperma (media CED 6626mg/m2sc).²⁴

También se han realizado estudios en población adulta, dentro de los más importantes se encuentran:

En el 2013, en el hospital St. Jude, Estados Unidos, se realizó un estudio que incluyo a 275 pacientes, mayores de 18 años con más de 10 años de sobrevida de cáncer infantil, se evidenció daño gonadal: valores inferiores de Inhibina B de 50 ng/lt, (sensibilidad de 91%, especificidad del 90%, valor predictivo positivo de 66% y negativo de 98%), valores de FSH arriba de 10.9UI/lt (sensibilidad y especificidad de 96%, valor predictivo positivo de 50% y negativo de 99%. La relación Inhibina B : FSH con valores mayores a 23.5ng/UI, que dan una sensibilidad 62% y una especificidad 95% para determinar afección en la espermatogénesis.⁴¹

En Finlandia, en 2011, Jahnukainen K, y cols, mediante un estudio realizado en 77 pacientes, de 25 a 36 años de edad, sobrevivientes de leucemia linfoblástica, entre los años 1970 to 1995, los pacientes que recibieron irradiación testicular mayor 24Gy y dosis acumulada de Ciclofosfamida mayor 20gr/m2sc, no se encontraron espermatozoides y el volumen testicular fue menor: Los niveles de FSH y tamaño testicular demostraron ser mejores predictores de infertilidad que los valores de Inhibina B .³⁷

JUSTIFICACIÓN:

La Pubertad es la etapa de la edad pediátrica que se caracteriza por cambios psicosomáticos y hormonales que permiten adquirir una capacidad reproductiva y el tratamiento oncológico puede afectar la progresión normal de la pubertad, así como la fertilidad.

La sobrevida en los pacientes con leucemia han incrementado en un 75% los últimos años, con una alta prevalencia de efectos endocrinológicos a corto y largo plazo en 90% de los pacientes en seguimiento durante 5 años.

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con daño gonadal pueden pasar desapercibidas, en niños prepúberes pueden presentar datos de retraso de la pubertad o desarrollo sexual incompleto vs falta de progresión de la pubertad y en varones postpúberes puede manifiesta por: disminución del tamaño testicular, pérdida de vello corporal.

El epitelio germinal es más sensible al daño ocasionado por el tratamiento oncológico, que afecta principalmente la espermatogénesis y lesionan a las células de Leydig, encargadas de la síntesis de testosterona.

Del 10 a 57% de los varones tratados con agentes alquilantes con dosis acumulada mayor a 10gr/m²sc y dosis de radioterapia superiores a 12 Gy pueden tener daño subclínico a las células de Leydig, caracterizado por una progresión puberal adecuada y bioquímicamente con niveles de LH levemente incrementados, y testosterona ligeramente disminuida.

La determinación sérica de FSH incrementada es la prueba más sensible y específica para predecir daño gónada, y junto con valores subóptimos de testosterona nos permitirán identificar de forma temprana alteraciones que pueden repercutir en su desarrollo puberal, calidad de vida sexual y reproductiva de los pacientes con LLA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El incremento en la supervivencia de los pacientes con enfermedades malignas hace que las secuelas del tratamiento tengan mayor repercusión a edades tempranas, se estima que aproximadamente dos tercios de los sobrevivientes de cáncer experimentan al menos un efecto adverso y más del 40% puede tener una condición grave, incapacitarse o potencialmente mortal, como consecuencia de la administración del tratamiento.

En el tratamiento de LLA a nivel mundial se utilizan varios esquemas; sin embargo, en el servicio de hematología de este hospital, el esquema de quimioterapia utilizado es el BFM 90 (2008-2009) y BFM 95 (2010-2019), en el cual se adecua la dosis de acuerdo a la clasificación del riesgo de la leucemia, esto ha disminuido la presentación de complicaciones a corto y largo plazo.

Los estudios realizados en población pediátrica para evaluar las complicaciones endocrinológicas con este esquema de quimioterapia son escasos de acuerdo al estudio de Karakaya P. y cols (2013) reporta la presencia de sobrepeso y la obesidad en 60%, junto con otros componentes de síndrome metabólico (resistencia a la insulina, hiperlipidemia), se observó disminución de la velocidad de crecimiento asociada a radioterapia intracraneal a dosis mayores a 24Gy, no se reportó daño gonadal ya que no realizaron la pesquisa en estos pacientes en forma intencionada.

Los pacientes con LLA presentan en el 2% infiltración testicular al momento del diagnóstico, aunado al tratamiento con alquilantes y radioterapia podrían favorecer el de daño gonadal temprano.

El identificar daño gonadal clínico o subclínico en los pacientes que reciben el protocolo BFM 95, permitirá establecer un tratamiento hormonal sustitutivo temprano para que tengan un crecimiento y desarrollo de la pubertad normal.

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de Investigación

OBJETIVOS

Objetivo General:

Identificar la frecuencia de daño gonadal en varones adolescentes sobrevivientes más de 5 años a Leucemia Linfoblástica Aguda.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Universo de Estudio:

Adolescentes varones sobrevivientes más de 5 años de leucemias linfoblásticas Aguda que acudieron a la consulta de hematología y endocrinología pediátrica.

Lugar de Realización:

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tamaño de Muestra:

El estudio incluyó a todos los varones adolescentes sobrevivientes de LLA según registro de Hematología Pediátrica.

Diseño y Tipo de Estudio:

Estudio observacional, transversal, descriptivo.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de sexo masculino
- Edad de 9 años a 16 años 11 meses.
- Sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda.
- Con o sin infiltración testicular.

Criterios de Exclusión:

- Presencia de Malformaciones propias de Testículo que condicionen a daño gonadal como criptorquidia no tratada, orquidopexia después de 2 años de edad, varicocele.

Variables y Escala de Medición:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Índice de Masa Corporal	Cociente entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado	Cociente entre el peso en k y la talla en m ²	Cuantitativa	Continua	k/m ²
Estadio de Tanner	Escala que describe los cambios físicos que se observan en testículo, mamas y vello púbico.	Estadificación de los pacientes de acuerdo a los cambios en genitales y vello púbico.	Cualitativa	Ordinal	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV Estadio V
Tiempo de vigilancia	Lapso de Tiempo transcurrido desde remisión de enfermedad hasta el momento.	Lapso de Tiempo en meses desde remisión de enfermedad hasta el momento.	Cuantitativa	continua	Meses
Falla gonadal	Incapacidad de los testículos de producir niveles fisiológicos de testosterona o detención o ausencia de desarrollo puberal.	Disminución de niveles de testosterona <50ng/dl e incremento de Gonadotropinas. FSH >9.2mUI/ml, limite alto con detención o ausencia de caracteres sexuales	Cualitativa	dicotómica	Presente ausente

MÉTODOS:

De forma conjunta con el servicio de hematología pediátrica, se identificó la base de datos de pacientes masculinos más de 5 años en vigilancia de Leucemia Linfoblástica Aguda.

1. Previa firma de consentimiento informado de los padres y asentimiento del paciente se realizó:
 - Medición de peso: en báscula marca BAME, se solicitó al paciente que se coloque en la parte central del cuadro, descalzo, con ropa interior, con vejiga vacía, erguidos, con los talones juntos y las puntas de los pies separadas, ambos brazos inmóviles a los lados del cuerpo, manteniéndose inmóvil durante la medición. Se corroboró que el niño no este recargado en ningún objeto cercano, y la lectura del peso se registró cuando la barra móvil se alinee con el indicador fijo al final de la barra.
 - Medición de talla: se evaluó el sujeto descalzo, de pie con los talones unidos, piernas rectas, columna en extensión, hombros relajados, pegado a la superficie vertical en la que se sitúo el estadímetro, la cabeza en plano de Frankfort, el canto externo del ojo se mantuvo al mismo nivel que la implantación superior del pabellón auricular y el medidor bajó la barra móvil a la misma, en tanto la medición se realizó con una tracción gentil pero firme de la cabeza hacia arriba alcanzando así la máxima extensión fisiológica.
2. Se procedió a determinar el índice de masa corporal de cada sujeto (peso en kg/talla en m²), y determinación de percentil y Z score, por medio del programa de la CDC,
3. EXPLORACIÓN GENITAL: previa autorización del paciente y en compañía de sus padres se realizó somatometría Genital y se determinó el volumen testicular por medio del orquidometro de Prader, se identificó las características de vello Púbico y Genital, Índice de Volumen Peneano, por medio de la fórmula Longitud de la base del pene a la cabeza del glande, circunferencia a la mitad del pene en relajación (Volumen peneano = $\text{circunferencia} \times \text{longitud} / 4\pi$) para identificar el SZ.
4. Previo ayuno de 8 h se realizó la toma de muestra de sangre venosa 5cc, de vena antecubital para determinación de LH, FSH, Testosterona.

5. Se vació los datos obtenidos en la hoja de captura de Excel para análisis posterior en SPSS 21.0

Análisis Estadístico:

Estadística descriptiva: de acuerdo al tamaño de muestra se realizó para variables cuantitativas de distribución normal media y desviación estándar y para distribución libre mediana, mínimos y máximos. Para variables cualitativas se calculó Frecuencia simple y porcentajes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

De acuerdo a la Ley General de Salud, fracción I del artículo 89 de la constitución política de los Estados Mexicanos y con fundamento en los artículos 1º, 2º, fracción VII, 3º fracción IX, 4º, 7º 13 apartado "A" fracciones I,IX,X apartado "B" FRACCIONES I, VI, 96,97,98, 99, 100,101,102,103 en Materia de Investigación, título segundo y capítulo I artículo 39 se clasificó con riesgo mínimo ya que se trata de un estudio que emplea el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

Se realizó firma de consentimiento informado por parte del padre o tutor, así como firma de asentimiento por parte del paciente.

Los pacientes con falla gonadal (clínica y subclínica) se iniciará tratamiento o vigilancia para posterior inicio de tratamiento.

Recursos Humanos:

- Dra. Karina Anastasia Solís Labastida Médico Tratante del Servicio de Hematología Pediátrica. UMAE. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Dra. Eulalia Piedad Garrido Magaña Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica. UMAE. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Dra. Vilma Patricia Terreros Barros Residente de Primer año de Endocrinología Pediátrica en el Hospital de Pediatría CMNSXXI.

Recursos Materiales:

- Material de Computo: Laptop, celular, Ipad, Impresora
- Material didáctico: hojas, lapiceros, lápices, máquina de escribir, calculadora
- Software: WORD, EXCEL y SPSS 21.0
- Laboratorio de bioquímica UMAE Hospital de Pediatría CMNSXXI, el cual cuenta con la determinación de hormonas FSH, LH, Testosterona, TSH y T4L.
- Radiología UMAE Hospital de Pediatría CMNSXXI, para realización de Edad Ósea.

Recursos Financieros:

No se requirió de financiamiento

RESULTADOS:

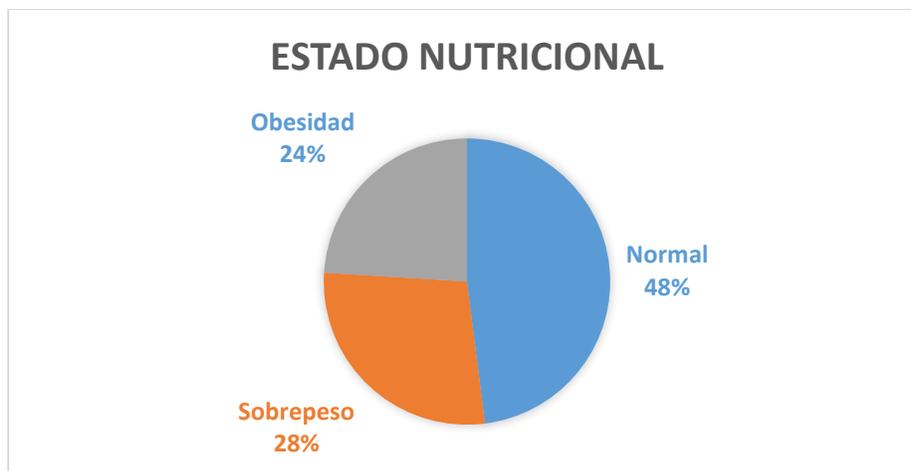
Se identificaron 89 pacientes sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda del Servicio de Hematología Pediátrica, 51 (57.3%) correspondieron al sexo masculino, 32 (35.9%) adolescentes cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales, 6 fueron egresados por mayoría de edad, 4 perdieron derechohabencia y 3 no desearon participar del estudio.

Se incluyó un total de 21 pacientes, mediana de edad 11.7 años (9.3-16.8), tiempo de evolución de la enfermedad 8 años (2-10.8), mediana de sobrevida 5 años (5-8). Edad ósea igual a la cronológica en el 76.5% de los pacientes, 14.2 % con edad ósea adelantada y 9.5% retrasada. Sobrepeso y obesidad en el 52% de los participantes y 4.7% talla baja ($sz < 2$). **Tabla 1 y Gráfico 1**

Tabla 1. Características Generales de la población

	Mediana (Min-Max)	Frecuencias % (N)
Edad (años)	11.7 (9.3 -16.8)	
Tiempo de Evolución de Enfermedad (años)	8 (5 -10.8)	
Tiempo de Vigilancia (años)	5 (5 - 8)	
Peso (Kg)	48 (28 - 87.7)	
Talla (cm)	147.3 (126.4 - 169)	
Estados de Nutrición		
Normal		48 (10)
Sobrepeso		28 (6)
Obesidad		24 (5)

Gráfico 1: Estado Nutricional de la población.



Todos los pacientes con gonadotropinas en niveles puberales, 24% de adolescentes con Tanner Genital 1 de acuerdo a orquidómetro de Prader . **Tabla 2**

Tabla 2. Niveles de Gonadotropinas y Testosterona según Estadio de Tanner.

	Tanner I	Tanner II	Tanner III	Tanner IV	Tanner V
Frecuencia (%)	5 (24)	5 (24)	5 (24)	3 (14.)	3 (14.)
LH (mUI/ml)*	1.6 (0.8-1.8)	1.83 (0.8-40.3)	2.1 (1.6-4.6)	4.7 (3.7-4.7)	6.9 (5.8-7.1)
FSH (mUI/ml)*	1.7 (1.1-9.9)	1.2 (0.9-54.5)	2.3 (2-2.8)	3.6 (3.2-3.8)	3.5 (3.3-4.5)
Testosterona (ng/ml)*	0.02 (0.02)	0.02 (0.02-1.4)	1.4 (0.15-5.2)	4.2 (1.3-4.5)	4.4 (4.2-5.2)
Vol. Testículo Derecho (cm³)**	3	5	8	15	25
Vol. Testículo Izquierdo (cm³)**	3	5	8	15	20

*Valores expresados en mediana, mínimo y máximo.

**Volumen Testicular de acuerdo a Prader.

El tratamiento de primera línea para Leucemia Linfoblástica Aguda utilizado en el servicio de Hematología Pediátrica, es el protocolo BFM 95 el cual consisten en administración de medicamentos Aquilantes del Grupo Mostaza Nitrogenada como la Ciclofosfamida, Antimetabolitos como el Metotrexate y la Citarabina (Ara C), Antraciclicos que incluye a la Doxorubicina, Antimicrotúbulos como la Vincristina, L Asparginasa y Glucocorticoides; en el 95% de los pacientes, y solo en uno que presentó recaída se administró BFM 94.

La mediana de la dosis acumulada de Ciclofosfamida fue 2.1 gr/m²sc (min1.19 max.4.87). 14.2% de pacientes presento recaída a Sistema Nervioso Central (33.3%) y a Testículo (66.6%); recibiendo radioterapia al sitio de infiltración, con dosis media de 20.1±4.34 Gys.

Al realizar la somatometría genital con aplicación de fórmula de Lambert y Percentiles de Robles y col. en población adolescente mexicana, se encontró una mediana de longitud de testículo derecho de 3.05cm (2.21-4.86) e izquierdo 3.19cm (2.23-4.49), y mediante la se determinó el volumen testicular, con una mediana de testículo derecho de 5.1 (11.56-15.52) e izquierdo de 5.51 (1.28-14.34), observándose que 5 pacientes tienen hipotrofia testicular (<2 SD) bilateral. (Tabla 3)

El índice de volumen peneano presentó longitud 5 (2.8-11) y circunferencia 6 (4.5-11.7), encontrando 2 pacientes (9.5%) con volumen de pene menor a 2 DS. **Tabla 3.**

Tabla 3. Somatometría Genital de la Población.

	Testículo Derecho	Testículo Izquierdo	Pene
Longitud (cm)*	3.05 (2.21-4.86)	3.19 (2.23-4.49)	5 (2.8-11)
Ancho (cm)*	1.81 (1.09-2.54)	1.79 (1.05-2.59)	6 (4.5-11.7)
Volumen (cm³)*	5.1 (11.56-15.52)	5.51 (1.28-14.34)	14.32 (4.51-119.8)
sz	-1.14 (-3.8 - 1.33)	-0.88 (-4.05 - 1.4)	-0.39 (-2.1-3.1)

*Valores expresados en mediana, mínimo y máximo.

Los pacientes con hipotrofia testicular presentaron edad cronológica 16.3 años (14.4-16.8), edad ósea 16 años (15-17), tiempo de evolución de enfermedad 10 años (7.75-10.8) $p < .05$ versus niños con volumen testicular normal, no así el tiempo de vigilancia que fue 6.75 años (5-8) $p = 0.8$

Las gonadotropinas en los pacientes con hipotrofia testicular se observó diferencia de los valores de LH (4mUI/ml) $p < 0.009$ y FSH (3.36mUI/ml) $p < 0.006$ vs pacientes con volumen testicular normal LH (4.52) y FSH (2.88). **Tabla 4 y Gráfico 2,3**

De acuerdo a criterios bioquímicos de falla gonadal (FSH >9.2 mUI/ml, testosterona < 50 ng/dl) aunado a datos clínicos de hipotrofia testicular, 2 pacientes presentaron datos de daño germinal. **Gráfico 4**

Tabla 4. Características de los Adolescentes Varones sobrevivientes de LLA con gónadas normales versus hipotrofia testicular.

	Normal n=15	Hipotrofia Gonadal n=4	p
Edad (años)	11.6 (9.3 - 14)	16.3 (14.4. - 16.8)	0.001
Tiempo Evolución (años)	8 (5 - 10.25)	10 (7.75 - 10.8)	0.049
Tiempo de Vigilancia (años)	5 (5 - 7.25)	6.75 (5.08 - 8)	0.08
LH (mUI/ml)	1.8 (0.79-5.88)	5.79 (3.76-7.11)	0.009
FSH (mUI/ml)	2 (0.92-3.87)	3.68 (3.29-4.48)	0.006
Testosterona (ng/ml)	0.15 (0.02-5.20)	4.36 (1.29-5.21)	0.062

Valores expresados en mediana, mínimo y máximo.

Gráfico 2. Niveles Séricos de LH y FSH en niños con Volumen Testicular Normal versus Hipotrofia Testicular.

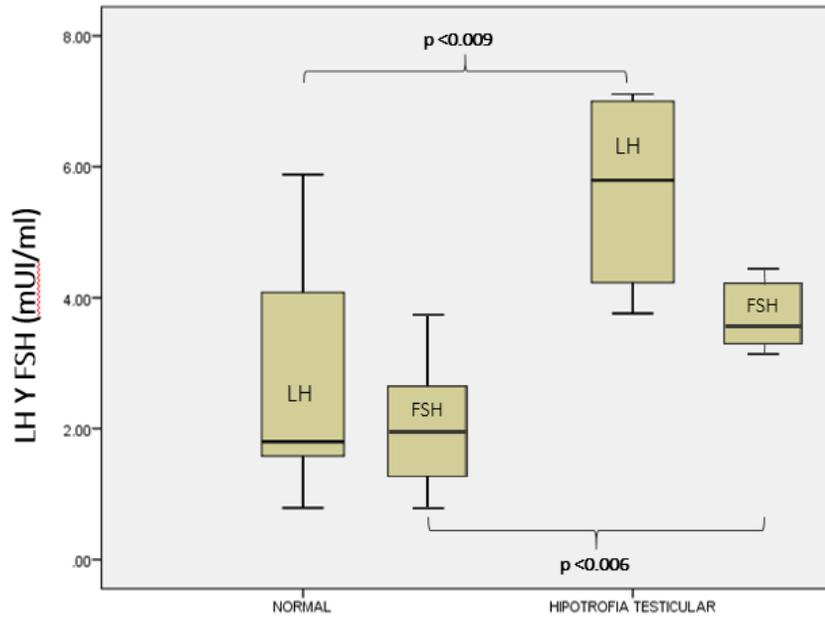


Gráfico 3. Niveles Séricos de Testosterona en niños con Volumen Testicular Normal versus Hipotrofia Testicular

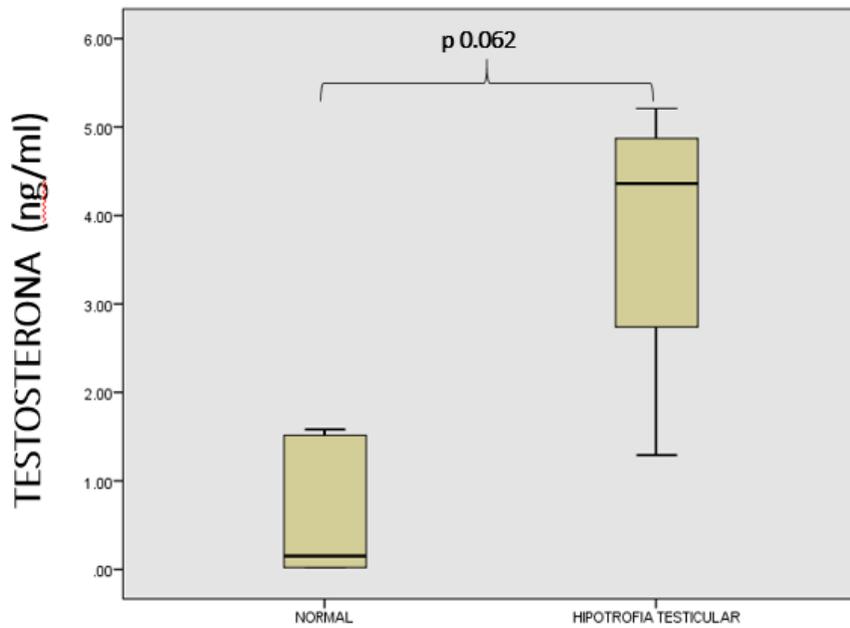
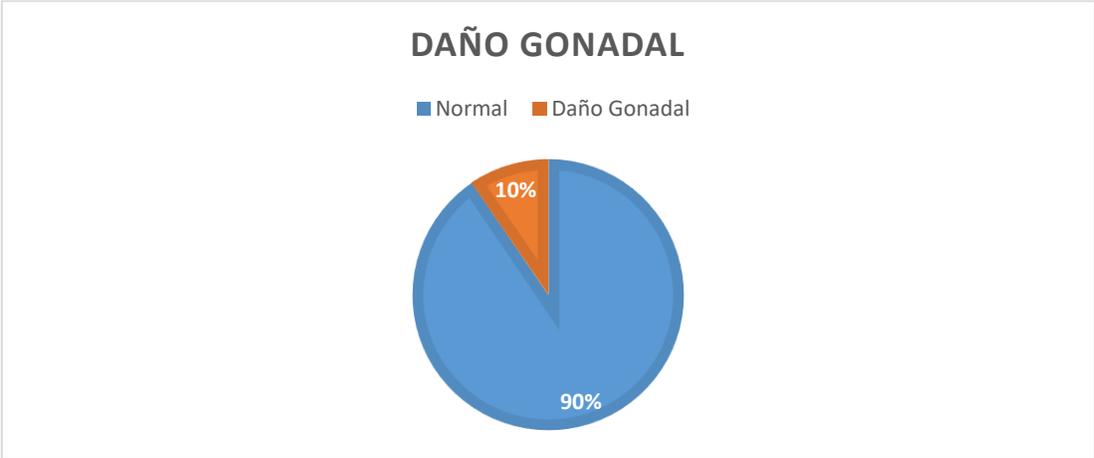


Grafico 4. Frecuencia de Daño Gonadal en Adolescentes Varones sobrevivientes de LLA



DISCUSIÓN:

El proceso normal de la pubertad se puede ver interrumpido en los pacientes que han recibido quimioterapia y radioterapia como parte del esquema de tratamiento para Leucemia Linfoblástica Aguda. El daño gonadal por efecto de la quimioterapia está relacionado con el grado de actividad que tengan las células de Sertoli y Leydig al momento de administrar el tratamiento; a diferencia de reportado en esta investigación es esperado que por la edad a la que recibieron el tratamiento nuestros niños, la presencia de daño gonadal clínico y subclínico sea baja.³⁴

Los efectos de la quimioterapia como tratamiento cáncer también va a depender de la dosis acumulada de un determinado agente, los quimoterápicos citotóxicos destruyen el epitelio germinal que se asientan sobre los túbulos seminíferos, mismos que constituyen una gran proporción de la masa testicular, su destrucción sugiere que existe hipotrofia o atrofia de tejido testicular, alteración en el número y funcionalidad de los espermatozoides y el incremento de FSH.^{28, 42} En el estudio realizado por Brignardello en 2013 en adultos con antecedente de cáncer infantil, reportó una frecuencia de hipogonadismo hipergonadotrófico de 13.3% confirmada por análisis del semen (estándar de oro para demostrar daño en la espermatogénesis) en 40% de los paciente.²³

Estudio realizado en España por Soriano Guillen y cols en el año 2000, en 13 adultos jóvenes que recibieron tratamiento poliquimioterápico en el periodo prepuberal reportan daño gonadal en el 22% de pacientes sobrevivientes de LLA con tiempo de evolución de la enfermedad de $8,0 \pm 3,3$ años (rango: 4-12 años), en nuestro estudio la frecuencia de daño gonadal fue menor (9.5%), probablemente debido a que nuestro estudio se realizó en pacientes en diferentes estadios puberales.⁴²

El tamaño testicular es el mejor marcador para predecir daño gonadal, y junto con la FSH mostraron ser mejores que la inhibina B para predecir infertilidad; en publicación realizada en el 2009 por Nurmio y colaboradores, refiere que los pacientes tratados ciclofosfamida presentan mayor agotamiento de las espermatogonias. En nuestra investigación se analizó los valores de FSH y tamaño testicular (valores de referencia de Robles y col) encontrándose alterados en el 23% de la población, por lo que será necesario en el futuro realizar el análisis del semen de estos pacientes para determinar el daño germinal.⁴⁰

En 2011, Jahnukainen en Finlandia, describió una disminución de testosterona sérica a dosis de ciclofosfamida $>10\text{gr}/\text{m}^2\text{sc}$ y testosterona libre con dosis $>20\text{gr}/\text{m}^2\text{sc}$, mientras que la disminución del recuento de espermatozoides y el deterioro de células de Leydig estaba asociado a dosis de radiación mayor 24 GYs. Si bien no formo parte de los objetivos de nuestro estudio se encontró que todos los pacientes con daño gonadal recibieron dosis de ciclofosfamida mayores a la mediana de la población ($2.11\text{gr}/\text{m}^2\text{sc}$) y radioterapia a testículo como tratamiento para infiltración a este nivel.³⁷

La radioterapia como parte del tratamiento de LLA en el protocolo BFM 95 se administra en pacientes con infiltración o recaída extramedular (21), y en estudio realizado en Suecia en 2004, al igual que en nuestra población que todos los pacientes sometidos a radioterapia testicular previo a la pubertad presentaron hipogonadismo hipergonadotrófico, siendo necesario iniciar tratamiento sustitutivo con andrógenos.³⁹

Como ya se mencionó previamente la espermatobioscopia es el método ideal para diagnosticar lesión en el epitelio germinal; sin embargo, al no contar con este método diagnóstico la determinación de marcadores como la inhibina B (<50ng/ml) y FSH (>10.9mUI/ml) nos proporcionan una sensibilidad y especificidad mayor de 90%, por lo que en nuestra población con hipotrofia testicular se realizara en estudio posterior determinación de inhibina B; ya que el 71.4% se encuentra en estadio puberal menor a III lo que hace imposible la recolección de semen.⁴¹

En los pacientes con hipotrofia testicular además de la sospecha de daño en epitelio germinal del testículo, nos obliga a descartar lesión a nivel de células de Leydig, debido a que se ha reportado en adultos con antecedente de cáncer infantil, que el 7% de pacientes a pesar de haber tenido un desarrollo puberal adecuado mantenían niveles de testosterona normal inferior, con elevación de LH como respuesta compensatoria, hecho que se ve reflejado en nuestros pacientes en los que se evidencia niveles séricos de LH superiores a los pacientes cuyos testículos se encuentran de tamaño normal ($p < 0.009$), a lo que se le denomina “Hipogonadismo subclínico”.³⁴

Dentro de otras alteraciones endocrinológicas los niños con diagnóstico de LLA que recibieron protocolos BFM 90 y BFM 95 como tratamiento quimioterápico, con seguimiento mayor de 5 años, presentan una gran variedad de complicaciones endocrinológicas tardías además de lesiones a nivel gonadal; siendo los más frecuente el sobrepeso y obesidad en el 37% e hipotiroidismo primario 17.7% (asintomáticos, ultrasonido normal, anticuerpos negativos). En nuestra población en la que también se utilizó el mismo protocolo de quimioterapia, encontramos una frecuencia de sobrepeso y obesidad del 57%, hecho que predispone a padecer enfermedades cardiometabólicas a mediano plazo, probablemente debido al estilo de vida no saludable; mientras que el perfil tiroideo estuvo normal en todos los casos.²¹

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que a diferencia de investigaciones antes mencionados se realizó en adolescentes, de los cuales solo el 14.28% ya ha completado desarrollo puberal y permitirá la identificación temprana de falla gonadal para de esta manera mantener las características fenotípicas masculinas, fertilidad y una vida sexual satisfactoria en la edad adulta.

Dentro de las debilidades de este proyecto es lo pequeño del tamaño de muestra por lo que se propondrá realizar estudios en sobreviviente con uso de alquilantes como parte del tratamiento quimioterápico, también este estudio puede ser el inicio

de una línea de investigación para la preservar una adecuada calidad de vida en los pacientes sobrevivientes de LLA.

CONCLUSIONES:

- Los adolescentes varones sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda presentaron hipotrofia gonadal 23% con datos de hipogonadismo subclínico, el 9.5% presento datos de daño germinal asociado a mayor tiempo de evolución e infiltración testicular con administración de radioterapia a dosis > 22Gy.
- En los niños con hipotrofia testicular se observó incremento de valores de gonadotropinas como respuesta compensatoria a daño en el testículo, por lo que se requiere de seguimiento, para permitir desarrollo puberal normal y preservar la función reproductiva ya que puede tratarse de datos tempranos de “Hipogonadismo Subclínico”.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Juárez D, Quevedo M, Reséndiz A, López P. Mecanismos Neuroendocrinos al inicio de la pubertad. *Revista mexicana de pediatría*. 2012; 80(6): 240-246.
2. Abreu A, Kaiser U. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4(3):254-264.
3. Hall C. Applied physiology: the control of puberty. *Current Paediatrics*. 2003;13:371—375
4. Dwyer A, Phan-Hug F, et al. Hypogonadism in adolescence. *European Journal of Endocrinology*, 2015; 173 (1): 15-24.
5. Puigdevall Gallego V, Laudo Pargos C, Fernández Longas A. Leptina y Pubertad. *Archivos Españoles de Pediatría*. 1998; 49: 561-567.
6. Marquant E, Plotton I, Reynaud R. Pubertad Normal. *EMC Pediatría*. 2015; 50(1): 1-6.
7. Sepúlveda C., Maricq V. Mecanismos Reguladores de la Pubertad Normal y sus Variaciones. *REV. MED. CLIN. CONDES*. 2011; 22(1) 27 – 38.
8. Calvo M, Román J. Pubertad Normal y sus variantes. *Pediatría Integral*. 2011; 15(6):507-518.
9. Anderson R, Irvine DS, Balfour C, Groome NP, Riley SC. Inhibin B in seminal plasma: testicular origin and relationship to spermatogenesis. *Hum Reprod*. 1998;13 (4):920.
10. Wolf R, Long D. Pubertal Development. *Pediatrics in Review* 2016; 7 (37): 293-301
11. Richard A. Male and female hypogonadism. *Nurs Clin N*. 2018;53:395-405.
12. Lassaletta Atienza A. Leucemia Linfoblástica Aguda. *Pediatría Integral*. 2016; 20 (6): 380 – 389.
13. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115(1):138-145.
14. Risk Factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(1):57-70.
15. Moricke A, et al. Risk adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL BFM 95. *Blood Journal*. 2008;111(9): 4467-4489.
16. Hunger S, Mullighan C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373(16):1541-1552
17. Van Casteren N, Pieters R, Dohle G, Van Baalen M, Neggers S, Van den Heuvel Eibrink M. Cranial irradiation does not result in pituitary gonadal axis dysfunction in very long term male survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2009;23: 2310-2313.
18. Peña J, et al. Complicaciones asociadas y análisis de supervivencia de niños con leucemias agudas tratados con el protocolo BFM-95. *Revista Universidad y Salud*. 2014;16 (1): 9-21.

19. Felice F, Grapulin L, Musio D, Pomponi J, Felice C, Iori A, Bertaina A, Tombolini V. Treatment Complications and Long-term Outcomes of Total Body Irradiation in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single Institute Experience. *Anticancer Research*. 2012; 36: 4859-4864.
20. Rendón Macías M, Reyes Zepeda N, Villasis Keever M, Serrano J, Escamilla A. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. *Boletín Médico Hospital Infantil de México*. 2012; 69 (3): 153-163.
21. Karakaya P, et al. Endocrinological and Cardiologial Late Effects Among Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Turk J Hematol*. 2013;30:290-299.
22. Larena Ibarguren R., et al. Infiltración leucémica testicular. *Archivos Españoles de Urología*, 2003; 56 (8): 954-957.
23. Bignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Chiabotto P, Corrias A, Fagioli F, Ciccone G, Boccuzzi G. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult – focused follow up clinics. 2013; 168: 465-472.
24. Bayram C, Yarali N, Fettah A, Demirel F, Tavil B, Kara A, Tunc B. Evaluation of endocrine late complications in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: a report of single center experience and review of the literature. *Turk J Hematol* 2017;34:40-4..
25. Martinez A, Suarez M, Jasper H, et al. Secuelas endocrinológicas del tratamiento de las enfermedades oncológicas en la infancia y adolescencia. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2009; 46(1):24-38.
26. Gibson T, Ehrhardt M, Ness K. Obesity and metabolic syndrome among adult survivors of childhood leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2016; 17(4): 1-13.
27. Bohle G. Male infertility in cancer patients: review of literature. *International Journal of Urology*. 2010;17:327-331.
28. Meistrich M. The effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *American society for reproductive medicine*. 2013; 100(5):1-14
29. Felice F, Grapulin L, Musio D, Pomponi J, Felice C, Iori A, Bertaina A, Tombolini V. Treatment Complications and Long-term Outcomes of Total Body Irradiation in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single Institute Experience. *Anticancer Research*. 2012; 36: 4859-4864
30. Wallace W, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?. *Lancet Oncol*. 2005;6(4):209-218.
31. Kopp L, Gupta P, Pelayo L, Wittman B, Katsanis E. Late Effects in Adult Survivors of Pediatric Cancer: A Guide for the Primary Care Physician. *The American Journal of Medicine*. 2012; 125 (7):636-641.
32. Jubiz W, Cruz E. Hipogonadismo masculino: causas genética, diagnóstico y tratamiento. *Colombia Médica*. 2007;38(1):84-91

33. Endocrinology expected values apply to assays performed. *Endocrine sciences*. 2017.
34. Van Casteren N, et al. Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long term survivors. *Pediatric Blood Cancer*. 2009;52:108–111.
35. Young Yoon J, Jin Park H, et al. Gonadal and sexual dysfunction in childhood cancer survivors. *Cancer Res Treat*. 2017;49(4):1057-1064
36. Kelsey T, McConville L, Edgar A, Ungurianu A, Mitchell R, Anderson R, Wallace H. Follicle stimulating hormone is an accurate predictor of azoospermia in childhood cancer survivors. *PLoS One*. 2017;12 (7):1-11.
37. Jahnukainen K, Heikkinen R, Henriksson M, Cooper T, Puukko L, Makitie O. Semen quality and fertility in adult long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *American Society for Reproductive Medicine*. 2011;96 (4): 837-842.
38. Croisier C. Follicle-Stimulating Hormone Increases Testicular Anti-Mullerian Hormone (AMH) Production through Sertoli Cell Proliferation and a Nonclassical Cyclic Adenosine 5 Monophosphate-Mediated Activation of the AMH Gene. *Molecular Endocrinology*. 2003; 17(4):550–561.
39. Frisk P, Arvidson J, Gustafsson J, Lonnerholm. Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation*. 2004; 33: 205–210.
40. Nurmio M, Keros V, Lahteenmaki P, Toivo S, Kallajoki M, Jahnukainen K. Effect of childhood acute lymphoblastic leukemia therapy on spermatogonia populations and future fertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2119–2122.
41. Green D, Zhu L, Nan Z, Sklar C, et al. Lack of specificity of plasma concentration of inhibin B and follicle stimulating hormone for identification of azoospermic survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude lifetime cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(10):1324-1328
42. Soriano Guillen L., Muñoz Calvo M., Pozo Román J., Contra Gómez T., Buño Soto M., Argente Oliver J. Alteraciones en la función gonadal en varones postpuberales supervivientes de leucemia linfoblástica aguda en enfermedad de Hodgkin. *Anales Españoles de Pediatría*. 2000; 53: 318-323

ANEXOS:

ANEXO 1: INDICE DE VOLUMEN PENEANO

SOMATOMETRÍA DEL PENE EN NIÑOS MEXICANOS				
EDAD	LONGITUD	CIRCUNFERENCIA	INDICE DE VOL.	PERCENTIL (RANGO)
RN	3.32±0.52	3.52±0.40	3.35±1.08	I
I-II/12	3.72±0.51	3.86±0.48	4.54±1.51	I
I-2	3.92±0.70	4.11±0.50	5.73±2.25	I
2-3	4.16±0.60	4.14±0.55	5.90±2.23	I
3-4	4.45±0.66	4.32±0.50	6.76±2.27	I
4-5	4.59±0.66	4.33±0.54	7.00±2.62	I
5-6	4.73±0.58	4.52±0.40	7.84±2.00	I
6-7	4.61±0.47	4.67±0.49	8.15±2.15	I
7-8	5.00±0.70	4.83±0.54	9.62±2.93	I
8-9	5.35±0.65	4.90±0.59	10.52±3.30	I
9-10	5.34±0.82	4.97±0.66	11.05±4.28	I
10-11	5.26±0.91	5.08±0.61	11.20±4.36	I
11-12	5.69±1.21	5.50±1.08	15.75±9.57	I 70%, II-III 30%
12-13	6.27±1.58	5.88±1.32	19.34±14.18	I 60%, II-III 40%
13-14	7.74±1.63	7.47±1.47	39.04±23.77	I 20%, II 50%, III 25%, IV 5%
14-15	9.00±1.29	8.82±1.36	58.95±21.96	I 3%, II 20%, III 65%, IV 12%
15-16	9.65±1.01	8.62±1.02	58.25±16.34	III 15%, IV 65%, V 20%
	cms	cms	ml+/- /1 DE	

$$\text{VOLUMEN} = (\text{CIRCUNFERENCIA}^2)(\text{LONGITUD})/12.5664$$

$$\text{Z SCORE} = \text{VOLUMEN} - \text{MEDIA} / \text{ZS}$$

ANEXO 2: Carta de Consentimiento Informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk
Freund



Centro Médico Nacional Siglo XXI
Servicio de Endocrinología Pediátrica

Se le invita a participar a usted y a su hijo, en el estudio ***Frecuencia de factores de riesgo asociados a falla gonadal en varones adolescentes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda.***

El propósito del estudio: Evaluar el funcionamiento de los testículos después del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia que su hijo recibió para la leucemia.

Procedimientos: Si acepta que su hijo participe en este estudio, durante su cita programada a la consulta externa de hematología o endocrinología se le formulará a usted y a su hijo algunas preguntas sobre el desarrollo puberal del niño, se realizará la medición del peso, la talla, pene además se evaluará el grado de desarrollo de sus genitales mediante la medición del pene, tamaño de sus testículos y las características del vello de esa área. Se tomará del antebrazo muestra sanguínea de 5cc (aproximadamente una cucharada) para determinación de hormonas sexuales. De presentar alteraciones, se iniciará tratamiento y seguimiento por el servicio de endocrinología.

Posibles riesgos y molestias: Podría sentir dolor pasajero en el área donde se puncionará. para la toma de muestra de sangre; así como un pequeño moretón el cual desaparece en pocos días de manera espontánea.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: El beneficio es determinar si existe o no alteración en la función del testículo y de presentarse alteración establecer el tratamiento apropiado para un adecuado crecimiento y desarrollo.

Participación o retiro del estudio: La participación es completamente voluntaria, si usted o su hijo se niega a contestar el cuestionario y/o toma de muestra sanguínea o decide retirarse del estudio, no existirá ninguna repercusión en la atención médica que su hijo recibe en esta unidad.

Privacidad y confidencialidad: La información proporcionada será guardada de manera confidencial y por separado para mantener la privacidad y en caso de publicación en revista de investigación se mantendrá la confidencialidad y anonimato de su hijo. Solamente el equipo de investigadores que son parte del

servicio de endocrinología y hematología de este hospital, conocerá que su hijo está participando en este estudio.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tienen dudas sobre este estudio de investigación, se podrán comunicar con la Dra. Vilma Patricia Terreros Barros o con la Dra. Eulalia Garrido Magaña, investigadoras responsables del estudio, que podrán localizar en el departamento de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI que está ubicado en la calle Cuauhtémoc número 330, colonia Doctores, de lunes a viernes de 07:00 a 16:00 h, o comunicándose al celular 5561502089 con la Dra. Vilma Patricia Terreros Barros en cualquier momento. Para conocer sus derechos como participante de este estudio de investigación, puede dirigirse al Comité de Ética en Investigación del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund.

Al firmar esta carta están de acuerdo en que su hijo participe en la investigación que aquí se describe.

Ciudad de México, a _____ de _____ del 201____

Nombre y firma de padre o tutor

Nombre y firma de madre o tutor

Dra. Karina Anastacia Solís Labastida
Investigadora Asociada

Dra. Eulalia Garrido Magaña
Investigadora responsable.

Dra. Vilma Patricia Terreros Barros
Residente de Endocrinología Pediátrica

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

Nombre y firma (Testigo 1)

Nombre y firma (Testigo 2)

ANEXO 3: Carta de Asentimiento Informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk
Freund



Centro Médico Nacional Siglo XXI
Servicio de Endocrinología Pediátrica

Ciudad de México a _____ de _____ del 201____

Soy la Dra. Vilma Patricia Terreros Barros, residente de Endocrinología Pediátrica y te invito a participar en un estudio el cual tiene por propósito saber si tus testículos funcionan bien después del tratamiento que recibiste para la leucemia.

Este estudio se realizará con la compañía de tu mamá o de tu papá, y consiste en que durante tu consulta habitual de Hematología o Endocrinología se te harán unas preguntas acerca de tu desarrollo sexual se te medirá, pesará, se revisará el grado de desarrollo genital (tamaño de tus testículos y crecimiento de vello en el área). Se te tomará del antebrazo una muestra de sangre de 5cc (aproximadamente una cucharada) para medir tus hormonas sexuales.

Al realizar este estudio podremos saber si tus testículos funcionan adecuadamente, y en caso de no hacerlo, iniciar tratamiento para mejorar tu crecimiento y desarrollo, así como se continuaría tu atención por el servicio de Endocrinología.

El riesgo que tienes al aceptar participar en este estudio es de presentar dolor y/o moretón en el sitio de punción para la toma de sangre y de presentarse este desaparecerá en unos días.

Te invitamos a que participes en este estudio y si no aceptas no habrá ningún problema, si quieres dejar de contestar las preguntas sobre tu desarrollo puberal, puedes decírmelo con confianza y las suspenderemos. Si tienes dudas me puedes preguntar a mí y te daré toda la información que necesites.

Si aceptas por favor anota tu nombre completo:

ANEXO 4:HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA "SILVESTRE FRENK FREUD"
CMN SIGLO XXI
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A FALLA GONADAL EN
ADOLESCENTES VARONES SOBREVIVIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA**

Nombre: _____ NSS: _____

Fecha de Nacimiento: _____ Edad: _____

Dirección: _____ Teléfono _____

SOMATOMETRÍA

	Valor	Percentil	Z Score
Peso			
Talla			
IMC			

Edad de Diagnóstico: meses _____ Edad de Inicio de Pubertad _____

Duración (meses) de estadio de Tanner actual: _____

ESTADÍO DE TANNER: Genital _____ Púbico _____

Testículo Derecho: Volumen Prader ____ Longitud ____ Ancho ____ Volumen ____ ZD ____

Testículo Izquierdo: Volumen Prader ____ Longitud ____ Ancho ____ Volumen ____ ZD ____

Pene: Longitud ____ Circunferencia ____ IVP ____ ZD ____

Laboratorios:	Valor
LH	
FSH	
Testosterona	

Fecha de inicio de vigilancia: _____