



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA. DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, INSTITUTO DE
SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO (I.S.S.S.T.E.).**

**TITULO DE TESIS:
PRESERVACION DE FERTILIDAD EN PACIENTES
ONCOLOGICOS, EXPERIENCIA EN CENTRO MEDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
REPRODUCCION HUMANA**

**PRESENTA:
DRA. TANYA LIZBETH BARAJAS SERRANO**

**ASESOR DE TESIS:
DR. JESUS DANIEL MORENO GARCIA**

CIUDAD DE MEXICO, JULIO 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.

RESUMEN

ANTECEDENTES. La tasa de supervivencia a 5 años se ha visto incrementada a lo largo de los años en niños y adolescentes con cáncer. Las pacientes sometidas a gonadotóxicos presentan un RR de falla ovárica prematura de 4 en caso de haber presentado el cáncer durante la adolescencia y un RR de 24 en caso de haber presentado el cáncer a los 21-35 años.

La preservación de la fertilidad se puede ofrecer a mujeres y hombres en edad reproductiva con compromiso de la fertilidad, niños y niñas prepúberes que serán sometidos a tratamiento gonadotóxico, pacientes con cáncer, enfermedades autoinmunes, trasplante de células madre hematopoyéticas, desórdenes genéticos masculinos, daño testicular y procedimientos de reasignación de sexo.

OBJETIVO GENERAL. Determinar la prevalencia de alteraciones en la función testicular de acuerdo a la evaluación de parámetros seminales en varones en los pacientes incluidos en el programa de preservación de la fertilidad .

MATERIAL Y METODOS. Estudio observacional descriptivo. Se van a incluir todos los pacientes que se encuentran dentro del programa de preservación de la fertilidad del Servicio de Reproducción Humana, en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre en un periodo comprendido de enero 2012 a julio 2019. Se revisarán expedientes electrónicos y se realizará estadística descriptiva las variables nominales con frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas con media y desviación estándar o mediana y rango de acuerdo a la distribución de datos.

RESULTADOS. Se incluyeron en el estudio 44 pacientes hombres desde los 13 a los 45 años. El 41% (n=18) fueron pacientes pediátricos. El diagnóstico más frecuente fue el cáncer testicular con una prevalencia de 43%. El 88% (n=14) de los pacientes con EBD previa quimioterapia resultó anormal y únicamente el 12% (n=2) presentaban EBD normal. Las alteraciones más comunes fueron oligozoospermias y oligoastenoteratozoospermias.

De las niñas incluidas en el programa de preservación de fertilidad se encontraron únicamente con 8 pacientes de las cuales el rango de edad fue de 12 a 17 años, los diagnósticos fueron sarcoma de Ewing, Osteosarcoma, Linfoma de Hodgkin y tumor germinal de ovario con una prevalencia del 25% en cada diagnóstico.

1. INDICE.	
Título del proyecto	Pag. 1
Resumen	Pag. 2
Abreviaturas	Pag. 3
Introducción	Pag. 4
Antecedentes	Pag. 4
Planteamiento del problema	Pag. 5
Justificación	Pag. 6
Hipótesis (si es el caso)	Pag. 6
Objetivo General	Pag. 6
Objetivos particulares	Pag. 6
Metodología de la Investigación	Pag. 6
Prueba piloto (si es el caso)	Pag. 10
Aspectos éticos	Pag. 10
Consentimiento informado	
Conflicto de intereses	
Condiciones de bioseguridad	Pag. 12
Recursos	Pag. 12
Cronograma de actividades programadas	Pag. 12
Resultados esperados y productos entregables	Pag. 12
Aportación o beneficios para el Instituto	Pag. 12
Perspectivas	Pag. 12
Difusión	Pag. 12
Patrocinadores	Pag. 12
Resultados	Pag. 13
Conclusiones	Pag. 13
Referencias bibliográficas	Pag. 14
Autorizaciones	Pag. 15
Anexos	Pag. 15

2. ABREVIATURAS.	
EBD: Espermatobioscopía directa.	
FSH. Hormona folículoestimulante.	
GnRh. Hormona liberadora de gonadotrofina.	
G-CSF, Factor estimulante de colonias de granulocitos.	
Gy. Gray.	
ICSI. Inyección intracitoplasmática.	
RR. Riesgo Relativo.	

3. INTRODUCCION.

La tasa de supervivencia a 5 años se ha visto incrementada a lo largo de los años en niños y adolescentes con cáncer, la supervivencia de los cánceres mas frecuentes como linfoma de Hodgkin es del 97.3%, tumor de Wilms 94%, leucemia linfocítica aguda 90%, linfoma no hodgkin 88%, cancer de hueso y articulacion 73%, cáncer de tejidos blandos 77% con una supervivencia global del 84.8%.⁽¹⁾

Las pacientes sometidas a gonadotóxicos presentan un RR de falla ovárica prematura de 4 en caso de haber presentado el cáncer durante la adolescencia, y un RR de 24 en caso de haber presentado el cáncer a los 21-35 años.⁽²⁾

La preservación de la fertilidad se puede ofrecer a mujeres y hombres en edad reproductiva con compromiso de la fertilidad, niños y niñas prepúberes que serán sometidos a tratamiento gonadotóxico, pacientes con cáncer, enfermedades autoinmunes, trasplante de células madre hematopoyéticas, desórdenes genéticos masculinos, daño testicular y procedimientos de reasignación de sexo.⁽³⁾

4. ANTECEDENTES.

Los fármacos gonadotóxicos incluyen agentes alquilantes como la ciclofosfamida e ifosfamida con riesgo alto de inducir amenorrea, los platinos como cisplatino, carboplatino con riesgo intermedio de inducir amenorrea, los taxanos como el paclitaxel con riesgo intermedio de inducir amenorrea, y las antraciclinas como doxorubicina y los antimetabolitos como gemcitabina y 5-fluoracilo ambos grupos con riesgo bajo de inducir amenorrea.⁽⁴⁾

En cuanto a las dosis de radioterapia con riesgo de inducir azoospermia / amenorrea se incluyen riesgo alto >25 Gy en testículos en hombres, >6 Gy en niños prepúberes, >6Gy de radioterapia abdominal o pélvica en mujeres adultas, >15 Gy en niñas prepúberes y >10 Gy en niñas postpúberes. Radiación en cerebro > 40 Gy en hombres y mujeres.⁽⁵⁾

Las estrategias disponibles actuales para preservación de la fertilidad en mujeres son la criopreservación de embriones y ovocitos como primera línea de métodos de preservación, niñas prepúberes la captura ovocitaria si se permite la estimulación ovárica controlada previo tratamiento quimio o radioterapéutico.⁽³⁾ En cuanto esquemas de estimulación en pacientes oncológicas se puede considerar la estimulación en fase folicular y fase lútea durante el mismo ciclo menstrual (DuoStim), así mismo la estimulación en fase lútea con una tasa de embarazo reportada hasta del 55.5%, tasa de embarazo clínico del 48% y tasa acumulativa de embarazo del 64%.^(6,7)

La criopreservación de tejido ovárico con reimplantación ortotópica o heterotópica es la única opción en pacientes pediátricas con enfermedades hormono dependientes.⁽³⁾

Los análogos de GnRh han mostrado ser gonadoprotectores eficaces y seguros previa quimioterapia en pacientes premenopáusicas, usándose como una línea de tratamiento médico para preservación de la fertilidad. Estos fármacos actúan evitando el daño del ADN y apoptosis de los folículos primordiales inducido por quimioterapia.

Los mecanismos que explican los beneficios de los análogos de GnRh en pacientes sometidas a tratamiento médico oncológico son la disminución de la FSH a nivel hipofisario, que da lugar a un menor reclutamiento ovocitario, por lo que evita la exposición de folículos en crecimiento (momento en el cual son más sensibles debido a las mitosis que se producen en las células que rodean al folículo) al fármaco antineoplásico, disminución de la perfusión útero-ovárica con menor penetración de fármacos a ese nivel, efecto directo sobre el ovario, activando los receptores de GnRH que inhiben la apoptosis, disminución de la producción de aromatasa a nivel ovárico, aumento de la esfingosina-1-fosfato, que protege contra los efectos del fármaco antineoplásico (inhibición de apoptosis).^(8,9)

Se hicieron búsquedas en el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Cáncer Ginecológico para evaluar la eficacia y la seguridad de los análogos de GnRH administrados antes o de forma

paralela a la quimioterapia para prevenir el daño ovárico relacionado con la quimioterapia en pacientes premenopáusicas con afecciones malignas o no malignas. Se encontró que la administración intramuscular/subcutánea de agonistas de GnRH fue eficaz para proteger la menstruación y la ovulación después de la quimioterapia (retorno de la menstruación: CR 1,90; IC del 95%: 1,30 a 2,79; amenorrea: CR 0,08; IC del 95%: 0,01 a 0,58; ovulación: CR 2,70; IC del 95%: 1,52 a 4,79). Las tasas de embarazo no fueron significativamente diferente entre los grupos (agonista de GnRH intramuscular / subcutáneo: CR 0,21; IC del 95%: 0,01 a 4,09; agonista de GnRH intranasal: CR 0,41; IC del 95%: 0,02 a 8,84). El recuento de folículos antrales por ecografía no fue significativamente diferente entre los grupos (DME 1,11; IC del 95%: 0,32 a 1,90). Los autores concluyeron que en las mujeres que reciben quimioterapia en edad reproductiva se debe considerar el uso de agonistas de GnRH. Los análogos de GnRH intramusculares o subcutáneos parecen ser eficaces para proteger los ovarios durante la quimioterapia y deben administrarse antes o durante el tratamiento, aunque no se observaron diferencias significativas en las tasas de embarazo.⁽⁹⁾

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer y ya existen metanálisis que muestran que los análogos de GnRH previenen falla ovárica prematura cuando las pacientes se someten a tratamiento de quimioterapia.^(10,11)

Existen algunas otras estrategias médicas aún en estudio para preservación de la fertilidad como lo son los fármacos Imatinib, Tamoxifeno y G-CSF, algunas otras estrategias en laboratorio de reproducción como lo son la activación de folículos y maduración in vitro, sin embargo falta aún por estudiar.⁽³⁾

En cuanto a los resultados reproductivos en vitrificación ovocitaria se presentó una tasa de recién nacido vivo del 50% en mujeres <35 años. En mujeres >36 años después de una transferencia embrionaria por ovocitos vitrificados la tasa de recién nacido vivo fue del 22.9%. La tasa de recién nacido vivo en criopreservación de tejido ovárico en un estudio de 111 pacientes fue del 29%. En hombre las tasas de recién nacido vivo son del 62.1% con ICSI en paciente oncológicos.⁽³⁾

Álvarez et cols. estudiaron si existe influencia en el tipo de cáncer y su respuesta a la estimulación ovárica demostrando que no existen diferencias significativas entre un cáncer y otro.⁽¹²⁾

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En los últimos años el avance en los tratamientos oncológicos ha permitido alcanzar cifras de curación importantes incrementándose la prevalencia de sobrevivientes con cáncer. Estas altas tasas de curación plantean un problema asociado, el compromiso de la fertilidad, es decir la repercusión endocrino-reproductiva, siendo esta la que más impacta al paciente desde el punto de vista psicobiológico. Una de las estrategias para enfocar este problema ha sido la aparición de programas de preservación de la fertilidad, una nueva disciplina a nivel internacional. En el CMN "20 de noviembre" contamos con un programa de preservación de la fertilidad, único en el sector público que dio inicio hace 7 años, por lo que es importante conocer nuestra experiencia al respecto.

6. JUSTIFICACIÓN.

El CMN 20 de Noviembre es la única institución de seguridad social en el país que cuenta con el programa de preservación de la fertilidad, es un hospital de tercer nivel con servicios de referencia de pacientes oncológicos candidatos a este programa: oncología pediátrica, hematología pediátrica y oncología quirúrgica. Se cuenta con una experiencia de 7 años, por lo que es importante analizar las características de la población que ingresa al programa y poder evaluar su impacto sobre la fertilidad, esto eventualmente podría generar recomendaciones a los médicos oncólogos al respecto de las condiciones y tiempo más adecuado para el envío de pacientes al programa.

7. HIPÓTESIS.

No aplica.

8. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la prevalencia de alteraciones en la función testicular de acuerdo a la evaluación de parámetros seminales en varones en los pacientes incluidos en el programa de preservación de la fertilidad.

9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Evaluar si hay factores de riesgo para alteraciones seminales en los pacientes con cáncer que ingresaron al programa de preservación de la fertilidad
Determinar cáncer más frecuente en pacientes pediátricos femeninos del programa de preservación de la fertilidad.
Determinar cáncer más frecuente en pacientes adultos femeninos del programa de preservación de la fertilidad.
Determinar cáncer más frecuente en pacientes pediátricos masculinos del programa de preservación de la fertilidad
Describir la terapéutica médica utilizada en los pacientes del programa de preservación de la fertilidad.
Describir las alteraciones más frecuentes en la espermatozoides directa previo a tratamiento y/o posterior a tratamiento, de acuerdo al momento de ingreso de los pacientes.
Observar la terapéutica utilizada para preservación de la fertilidad.

10. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**12.1 Diseño y tipo de estudio.**

Observacional descriptivo.

12.2 Población de estudio.
Pacientes masculinos y femeninos con diagnóstico de cáncer que fueron sometidos a tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico y que acudieron a toma de espermatobioscopia, estimulación ovárica controlada o aplicación de análogos de GnRh.
12.3 Universo de trabajo
Todos los pacientes que se encontraron dentro del programa de preservación de la fertilidad del Servicio de Reproducción Humana en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre.
12.4 Tiempo de ejecución.
3 meses a partir de la aprobación del protocolo.

12.5 Esquema de selección.
12.5.1 Definición del grupo control.
No se tiene grupo control.
12.5.2 Definición del grupo a intervenir.
Los investigadores no realizaron intervención alguna.
12.5.3 Criterios de inclusión.
Pacientes con diagnóstico de cáncer que ingresaron al programa de preservación de la fertilidad en el periodo comprendido del enero 2012 a agosto 2019.
12.5.4 Criterios de exclusión.
Pacientes con patología de base que condicionen a azoospermia.
12.5.5 Criterios de eliminación.
Pacientes con expediente incompleto.

12.6 Tipo de muestreo.**12.6.1 Muestreo probabilístico.**

No aplica

12.6.2 Muestreo no probabilístico.

No aplica

12.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Se incluyeron todos los pacientes referidos al programa de preservación de fertilidad en pacientes oncológicos.

12.8 Descripción operacional de las variables.

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medida/categoría	Herramienta para medir
Cáncer	Proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo.	Cualitativa Nominal	Tipo	Expediente clínico
Edad	Años cumplidos del paciente al momento de entrar en el programa de preservación de fertilidad.	Cuantitativa, Continua	Años	Expediente clínico
Quimioterapia	Es el tratamiento de las enfermedades a través de productos químicos. El concepto suele estar asociado al tratamiento del cáncer mediante este tipo de sustancias.	Cualitativa Nominal	Tipo	Expediente clínico
Número de ciclos de quimioterapia	Número de ciclos de quimioterapia recibidos.	Cuantitativa Continua	Número de ciclos	Expediente clínico
Agente alquilante	Compuesto químico que reacciona con las nucleoproteínas del ADN al que pertenece, el efecto que provocan es la inactividad de la molécula de ADN y, como consecuencia, el bloqueo de la división celular, por lo cual se utiliza como tratamiento contra el cáncer.	Cualitativa Nominal	Tipo	Expediente clínico
Radioterapia	Uso de radiación de alta energía proveniente de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y	Cualitativa Nominal	Tipo	Expediente clínico

	otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores.			
Número de ciclos de radioterapia	Número de ciclos de radioterapia recibidos.	Cuantitativa, Continua	Número de ciclos	Expediente clínico
Espermato-bioscopia	Exámen paraclínico que brinda la visión más amplia de la capacidad reproductiva del varón, suministra información de los aspectos físicos, que están relacionados con las glándulas, e información de las células, que están relacionadas con el testículo y otras células.	Cualitativa Nominal	Normal o anormal	Libro de resultados de espermato-bioscopias del laboratorio de reproducción
Criopreservación	Proceso de congelación y almacenamiento de espermatozoides para su uso en el futuro. Se toman muestras de semen que se examinan al microscopio en el laboratorio para contar los espermatozoides y determinar qué tan sanos son. Luego, los espermatozoides se congelan y almacenan. La criopreservación de espermatozoides es un tipo de preservación de la fertilidad.	Cualitativa Nominal	Presente o ausente	Libro de resultados de espermato-bioscopias del laboratorio de reproducción
Análogos de GnRh	Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son un tipo de medicamento que actúa uniéndose y bloqueando los receptores de <u>gonadotropinas</u> y las hormonas sexuales.	Cualitativa Nominal	Presente o ausente	Expediente clínico

12.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

La tesista recabó de una base de datos con la que cuenta el biólogo del programa de preservación de la fertilidad los datos de los pacientes que se incluyeron, se revisó en el expediente electrónico la edad, tipo de cáncer diagnosticado, tipo de quimioterapia recibida y número de ciclos, radioterapia recibida y número de ciclos, espermato-bioscopia presentada antes y/o después de tratamiento, en caso de niñas oncológicas dosis de gonadoprotector recibida. En caso de pacientes con estimulación ovárica controlada se describió esquema utilizado y ovocitos capturados.

12.10 Procesamiento y análisis estadístico.

Se utilizó una base de datos en excel y se exportó al programa spss version 24 para analizar con estadística descriptiva las variables nominales con frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas con media y desviación estándar o mediana y rango de acuerdo a la distribución de datos.

11. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

No aplica

12. ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del Capítulo I, Título segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es un estudio analítico, retrospectivo, documental sin riesgo, que no amerita Carta de Consentimiento Informado.

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

14.1 Consentimiento informado.

No se requirió por ser un estudio retrospectivo. La recolección de datos se realizó directamente de los expedientes clínicos y base de datos del Laboratorio de Reproducción Asistida del Servicio de Biología de la Reproducción Humana sin contactar o entrevistar a los pacientes.

14.2 Conflicto de intereses.

No existe conflicto de interés de los autores.

13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No aplica, por ser un estudio retrospectivo en la que no se realizarán intervenciones

14. RECURSOS.

Servicio de Biología de la Reproducción Humana, CMN "20 de Noviembre".
 Cuenta con la infraestructura de consultorios, quirófanos y laboratorios para el estudio adecuado de los pacientes infértiles. El laboratorio de reproducción cuenta con microscopios, cámara de Makler y medios para capacitación de muestra espermática para técnica de gradientes.
 El hospital cuenta con medicamentos necesarios para gonadoprotección y estimulación ovárica controlada.

16.1 RECURSOS HUMANOS.

Alumno, el cual llevó a cabo la recolección de datos y participó en el análisis de los resultados y elaboración final de la tesis, en colaboración con los investigadores responsables y el biólogo del laboratorio de reproducción del CMN 20 de noviembre. El alumno dedicó tiempo para realización de tesis al finalizar sus actividades intrahospitalarias.

16.2 RECURSOS MATERIALES.

Expediente clínico, computadoras, hojas tamaño carta, lápices. El protocolo y análisis estadístico se realizó en computadora personal.

16.3 RECURSOS FINANCIEROS.

No se requirió financiamiento externo, todo el material requerido fue proporcionado por el propio alumno y la institución.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	AGOSTO 2018	ENERO-MAYO 2019	MAYO 2019	JUNIO-AGOSTO 2019	SEPTIEMBRE 2019	OCTUBRE 2019
Búsqueda de la bibliografía	XX					
Elaboración de protocolo		XX				
Evaluación y autorización por los comités de Investigación				XX		

Recolección de información					XX	
Análisis de resultados					XX	
Conclusiones					XX	
Redacción						XX
Publicación						XX

16. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.

Se esperaba encontrar el número de pacientes que han sido referidos al programa de preservación de la fertilidad desde su inicio hasta la fecha, cuáles son las características de los pacientes, cuáles son los diagnósticos oncológicos más frecuentes y cuáles son sus implicaciones en la fertilidad.

17. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

Se pretende con los resultados obtenidos concientizar a los servicios tratantes de pacientes oncológicos cuáles son las implicaciones en la fertilidad previo tratamiento y post tratamiento de quimioterapia y radioterapia para un envío oportuno.

18. PRESPECTIVAS.

Generar una cultura en la cual se le ofrezca a todo paciente oncológico en edad reproductiva la opción de recibir tratamientos para preservar a la fertilidad. Difundir nuestro programa y sea cada vez más conocido para que se beneficien un mayor número de pacientes de una futura oportunidad de crear descendencia.

19. DIFUSIÓN.

Se pretende difundir los resultados en los servicios interconsultantes: oncología pediátrica, Hematología pediátrica y Oncología quirúrgica. Así mismo, se presentará cartel y publicación en revista con factor de impacto.

20. PATROCINADORES.

Nombre del Fondo	NO APLICA
------------------	-----------

Nombre del Laboratorio	NO APLICA
Nombre de la Institución u Organismo	INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (I.S.S.S.T.E.)

21. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 44 pacientes hombres desde los 13 a los 45 años con una media de edad de 21 años, una mediana de 17 y una moda de 15. El 41% (n=18) fueron pacientes pediátricos.

El diagnóstico más frecuente fue el cáncer testicular con una prevalencia de 43%, seguido por el linfoma no hodgkin con una prevalencia del 9%, sarcoma de Ewing y linfoma de hodgkin con un 6% y cáncer renal, ectomesenquimoma de lengua, hepatoblastoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia bifenotípica, cáncer de vejiga, ependimoma y meningioma retroclival con una prevalencia del 2%. (Fig 1)

El 86% recibieron quimioterapia y el 22% recibieron radioterapia.

El 64% (n=28) fueron enviados posterior al tratamiento por lo que se realizó EBD hasta ese momento, tan sólo el 36% (n=16) se realizó EBD previo tratamiento, no contamos con EBD posterior al tratamiento. (Fig 2)

El 88% (n=14) de los pacientes con EBD previa quimioterapia resultó anormal y únicamente el 12% (n=2) presentaban EBD normal. (Fig 3) Las alteraciones más comunes fueron oligozoospermias y oligoastenoteratozoospermias.

De los pacientes con EBD normal post quimioterapia llama la atención que eran estadios <II, la mayoría (72%) no recibieron radioterapia y los que recibieron radioterapia fueron <25 GY pélvica.

De los pacientes con EBD normal (12%) previo tratamiento, comparten como característica el cáncer testicular tipo germinal en estadios tempranos.

El 47% congeló muestra y el 22% no logro congelar muestra ya que al llegar al programa de preservación se reportaron azoospermias.

De toda nuestra muestra de pacientes únicamente el 20% presentó una EBD normal.

Se presentaron 2 defunciones de pacientes del programa.

De las niñas incluidas en el programa de preservación de fertilidad se encontraron únicamente con 8 pacientes de las cuales el rango de edad fue de 12 a 17 años, los diagnósticos fueron sarcoma de Ewing, Osteosarcoma, Linfoma de Hodgkin y tumor germinal de ovario con una prevalencia del 25% en cada diagnóstico. (Fig 4) Todas recibieron quimioterapia de las cuales el 36% recibieron alquilantes, 36% antraciclinas, 14% recibieron taxanos y 14% platinos. (Fig. 5) Todas las pacientes recibieron de 4 a 10 ciclos. Sólo el 10% recibió radioterapia y fue en todas < 20 GY. Todas las pacientes recibieron análogos de GnRH sin embargo únicamente el 25% recibió tratamiento previa quimioterapia. (Fig. 6) El 75% recibió 1 dosis y el 25% recibió 3 dosis.

Se incluyó en el programa una paciente para estimulación ovárica controlada de 42 años, diagnóstico de tumor de células de sertoli leydig sometida a 5 ciclos de quimioterapia con carboplatino y doxorubicina, que a su ingreso al programa presento FSH de 4.6 mUI/ml y estradiol de 40.5 pg/ml, se le estimulo en dos ciclos, uno con protocolo Duostim y otro con protocolo Shangai sin lograr respuesta en ningún ciclo.

22. CONCLUSIONES

El programa de preservación de la fertilidad en pacientes oncológicos en el CMN 20 de noviembre cuenta con 7 años de experiencia y es la única institución del sector público en el país que cuenta con dicho programa, sin embargo el número de pacientes incluidos en el presente estudio nos muestra que aún falta mucha información y cultura por parte de los servicios que derivan a

pacientes oncológicos para enviar de manera oportuna al servicio de reproducción humana y tener la opción de criopreservar gametos o bien, aplicar tratamiento gonadoprotector.

El cáncer más frecuente en pacientes pediátricos en el CMN 20 de noviembre corresponde al cáncer testicular, de ellos el germinal fue el más frecuente, los resultados en nuestro medio confirman la estadística del cáncer más frecuente en México. ⁽¹⁰⁾

Llama la atención que el 88% de los pacientes que acudieron a realizarse una espermatobioscopia previa quimioterapia o radioterapia resultaron con alteraciones en la calidad espermática, lo que nos hace concluir que el cáncer y probablemente otros factores por estudiar condiciona a una alteración en la función testicular. Aún no existen estudios que reporten dicho hallazgo por lo que sería conveniente realizar estudios prospectivos.

Actualmente existe una alta tasa de supervivencia en los pacientes oncológicos en edad reproductiva por lo que la preservación de la fertilidad siempre debe considerarse no sólo previo al inicio de quimioterapia o radioterapia si no lo ideal en estadios tempranos. Nuestro estudio confirma que aún falta mucha cultura por parte de los servicios oncológicos tratantes para derivar a sus pacientes de manera oportuna al servicio de Biología de la reproducción y ante los resultados obtenidos se debe plantear la problemática actual para poder tomar medidas preventivas respecto a su vida reproductiva.

23. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. NIH
2. Remohi, Bellver, Matorras. Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Capitulo 59. Preservación de la fertilidad en la mujer y el varón. Pp 577-585.
3. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. Francisca Martinez, on behalf of the International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group. Fertility and Sterility® Vol. 108, No. 3, September 2017 0015-0282.
4. Francesca De Felice, Claudia Marchetti, Anna Di Pinto, Angela Musella, et cols. Fertility preservation in gynaecologic cancers. *e cancer* 2018, 12:798.
5. Suhag V, Sunita B S, Sarin A, et cols. Fertility preservation in young patients with cancer. *South Asian J Cancer* 2015;4:134-9.
6. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. Kuang, Yanping et al. *Fertility and Sterility*, Volume 101 , Issue 1 , 105 – 11.
7. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. Ubaldi, Filippo Maria et al. *Fertility and Sterility* , Volume 105 , Issue 6 , 1488 - 1495.e1
8. (Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril.* 2008;89:166).
9. Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD008018. DOI: 10.1002/14651858.CD008018.pub2.
10. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. Lucia Del Mastro, Marcello Ceppi, Francesca Poggio, Claudia Bighin et cols. *Cancer Treatment Reviews* xxx (2013) xxx–xxx.
11. Ovarian suppression using luteinizing hormone- releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-

analysis of randomized studies. M. Lambertini¹, M. Ceppi, F. Poggio, F. A. Peccatori, H. A. Azim Jr, et cols. Annals of Oncology 00: 1–12, 2015).

12. Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of ovarian stimulation response. Álvarez, Ramanathan. Human Reproduction. Vol. 0 NO. 0 pp 1-9. 2016.)

24. AUTORIZACIONES

Del Jefe de Enseñanza e Investigación

NOMBRE	FIRMA
Dr. Mauricio Di Silvio López	

Del Jefe de Servicio

NOMBRE	FIRMA
Dra. Zoé Sondón García	

Del Asesor del Protocolo (tesis)

NOMBRE	FIRMA
Dr. Jesús Daniel Moreno García	

Del Director de la Unidad

NOMBRE	FIRMA
Dr. Jose Alfredo Merino Rajme	

25. ANEXOS.

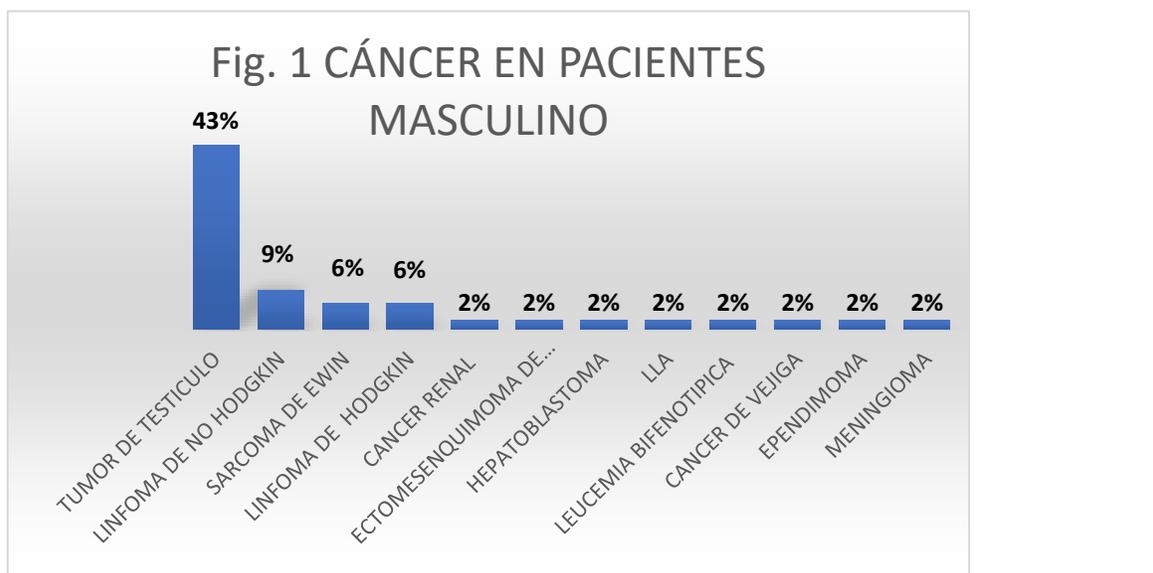


Fig. 2 ESPERMATOBIOSCOPIAS

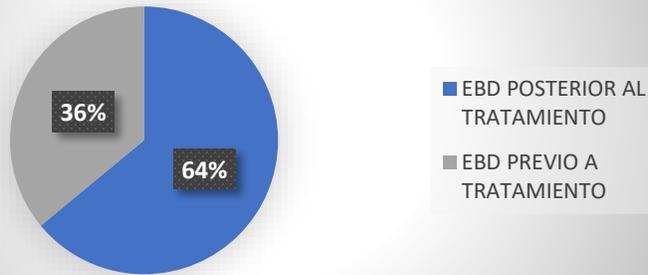


Fig. 3 EBD PREVIO TRATAMIENTO

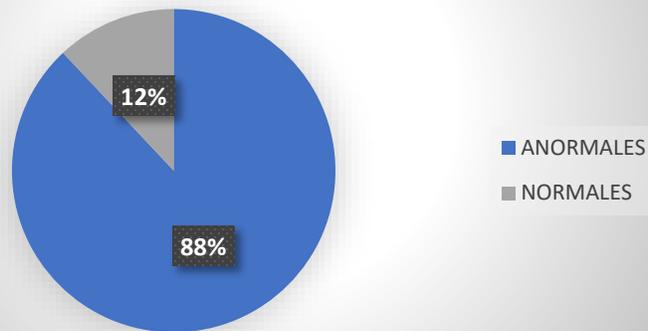


Fig 4. CÁNCER EN PACIENTES FEMENINO



Fig 5. QUIMIOTERAPIA RECIBIDA

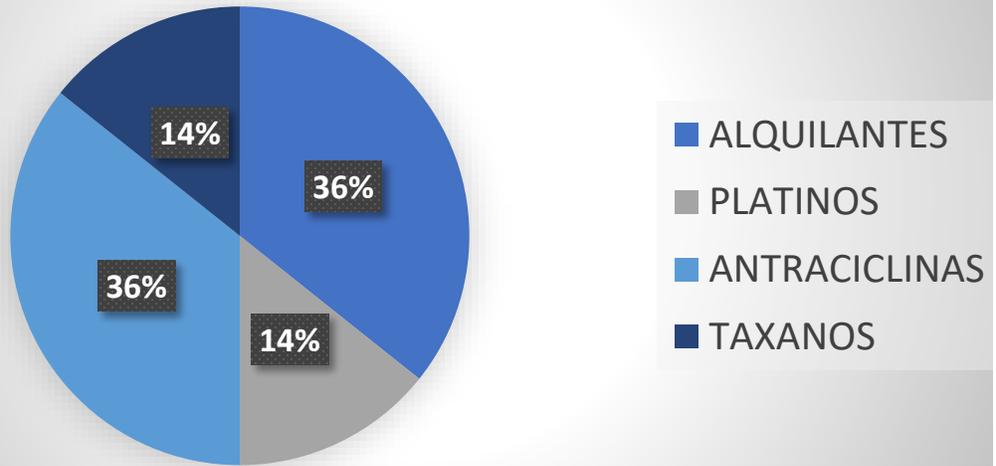


Fig. 6 APLICACION DE AGONISTAS DE GNRH

