



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina  
Unidad de Posgrado

**Disfunción gonadal debido al uso de agentes  
alquilantes en pacientes sobrevivientes de cáncer:  
Revisión sistemática**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en  
Endocrinología

**AUTOR**

Santiago Alexander ESTRADA TURRIATE

**ASESOR**

Dr. Victor Raúl BACA CARRASCO

Lima - Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Estrada S. Disfunción gonadal debido al uso de agentes alquilantes en pacientes sobrevivientes de cáncer: Revisión sistemática [Proyecto de investigación de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2024.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	Santiago Alexander Estrada Turriate
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	70487759
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0001-5029-9598">https://orcid.org/0000-0001-5029-9598</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	Victor Raúl Baca Carrasco
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	23929846
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-4761-0928">https://orcid.org/0000-0002-4761-0928</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	Juan Javier Godoy Junchaya
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06267649
<b>Datos de investigación</b>	
Línea de investigación	Cáncer
Grupo de investigación	Red de eficacia clínica y sanitaria (REDECS)
Agencia de financiamiento	Propio
Ubicación geográfica de la investigación	Lima - Perú
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2023-2024
URL de disciplinas OCDE	Endocrinología, Metabolismo (incluyendo diabetes, hormonas) <a href="https://purl.org/perepo/ocde/ford#3.02.18">https://purl.org/perepo/ocde/ford#3.02.18</a>



Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina  
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA

**INFORME DE CALIFICACIÓN**

**MÉDICO: ESTRADA TURRIATE SANTIAGO ALEXANDER**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

*DISFUNCIÓN GONADAL DEBIDO AL USO DE AGENTES ALQUILANTES EN PACIENTES  
SOBREVIVIENTES DE CÁNCER: REVISIÓN SISTEMÁTICA*

**AÑO DE INGRESO:** 2020

**ESPECIALIDAD:** ENDOCRINOLOGÍA

**SEDE:** HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN

Lima, 18 de enero de 2024

Doctor

**JESÚS MARIO CARRIÓN CHAMBILLA**

*Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana*

*El comité de la especialidad de ENDOCRINOLOGÍA*

*ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:*

**SUSTENTADO Y APROBADO**

**OBSERVADO**

OBSERVACIONES:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

NOTA:

**18**

C.c. UPG

Comité de Especialidad  
Interesado

*Dr. Juan Godoy Junchaya*  
Médico - Endocrinólogo  
CMP: 16217 RNE: 016890  
**Dr. JUAN JAVIER GODOY JUNCHAYA**  
COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD DE  
ENDOCRINOLOGÍA



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

Universidad del Perú. Decana de América

**FACULTAD DE MEDICINA**

Vicedecanato de Investigación y Posgrado



## **CERTIFICADO DE SIMILITUD**

Yo VICTOR RAÚL BACA CARRASCO en mi condición de asesor según consta Dictamen N° 0052-2024 de aprobación del proyecto de investigación, cuyo título es DISFUNCIÓN GONADAL DEBIDO AL USO DE AGENTES ALQUILANTES EN PACIENTES SOBREVIVIENTES DE CÁNCER: REVISIÓN SISTEMÁTICA, presentado por el médico SANTIAGO ALEXANDER ESTRADA TURRIATE para optar el título de segunda especialidad Profesional en ENDOCRINOLOGÍA.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud del Proyecto de investigación. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 12% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención título de la especialidad correspondiente.

Firma del Asesor

DNI: 23929846

Nombres y apellidos del asesor:

DR. VICTOR RAÚL BACA CARRASCO



## INDICE

<b>I</b>	<b>CAPITULO I:</b>	
	<b>DATOS GENERALES</b>	
	1.1 Título	6
	1.2 Área de Investigación	6
	1.3 Autor responsable del proyecto	6
	1.4 Asesor	6
	1.5 Institución	6
	1.6 Entidades con las que se coordinará el proyecto	6
	1.7 Duración	6
	1.8 Clave del proyecto	6
<b>II</b>	<b>CAPITULO II:</b>	
	<b>PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO</b>	
	2.1 Planteamiento del Problema	7
	2.1.1 Descripción del Problema	7
	2.1.2 Antecedentes del Problema	8
	2.1.3 Fundamentos	9
	2.1.3.1 Marco Teórico	9
	2.1.4 Formulación del Problema (Pregunta)	14
	2.2 Hipótesis	14
	2.3 Objetivos de la Investigación	14
	2.3.1 Objetivo General	14
	2.3.2 Objetivos Específicos	14
	2.4 Evaluación del Problema	14
	2.5 Justificación e Importancia del Problema	14
	2.5.1 Justificación Legal	14
	2.5.2 Justificación Teórico – Científico	15
	2.5.3 Justificación Práctica	15
<b>III</b>	<b>CAPITULO III</b>	
	<b>METODOLOGÍA</b>	
	3.1 Tipo de Estudio	16
	3.2 Diseño de Investigación	16

3.3	Universo de pacientes que acuden a la Institución	16
3.4	Población a estudiar	16
3.5	Muestra de Estudio o tamaño muestral	16
3.6	Criterios de Inclusión y Exclusión	16
3.6.1	Criterios de inclusión	16
3.6.2	Criterios de Exclusión	17
3.7	Variable de Estudio	17
3.7.1	Independiente	17
3.7.2	Dependiente	17
3.7.3	Intervinientes	17
3.8	Operacionalización de Variables	18
3.9	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	20
3.10	Procesamiento y Análisis de Datos	20
<b>IV</b>	<b>CAPÍTULO:</b>	
	<b>ASPECTOS ADMINISTRATIVOS</b>	
4.1	Plan de Acciones	21
4.2	Asignación de Recursos	21
4.2.1	Recursos Humanos	21
4.2.2	Recursos Materiales	22
4.3	Presupuesto o Costo del Proyecto	22
4.4	Cronograma de Actividades	22
<b>V</b>	<b>CAPÍTULO:</b>	
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	23
<b>VI</b>	<b>CAPÍTULO VI:</b>	
	<b>ANEXOS</b>	
6.1	Definición de Términos	25
6.2	Consentimiento informado	25
6.3	Matriz de consistencia	26
6.4	Ficha de Recolección de Datos	27
6.5	Estrategia avanzada de búsqueda	29



## RESUMEN

A nivel mundial, un 10% de los pacientes afectados por el cáncer están en edad fértil. Con el avance y la disponibilidad de tratamientos anticancerosos eficaces, la supervivencia ha aumentado significativamente. Sin embargo, estos mismos tratamientos pueden afectar de forma transitoria o permanente el sistema endocrino gonadal manifestándose como infertilidad, hipogonadismo o alteraciones de la pubertad. La quimioterapia incluye múltiples de fármacos; sin embargo, los fármacos alquilantes son los que demuestran mayor riesgo de disfunción gonadal dependiendo de la dosis, y se asocian con mayor riesgo de alteraciones permanentes. Mediante esta revisión sistemática se pretende evaluar la disfunción gonadal asociada al uso de los agentes alquilantes en los parámetros clínicos, laboratoriales e imagenológicos que sirvan para la toma de decisiones de la preservación de la función gonadal.

Palabras clave: cáncer, disfunción gonadal, agente alquilante

## **SUMMARY**

Worldwide, 10% of patients affected by cancer are of childbearing age. With the advancement and availability of effective anticancer treatments, survival has increased significantly. However, these same treatments can temporarily or permanently affect the gonadal endocrine system, manifesting as infertility, hypogonadism, or puberty alterations. Chemotherapy includes multiple drugs; however, alkylating drugs are those that demonstrate the greatest risk of gonadal dysfunction depending on the dose and are associated with a greater risk of permanent alterations. This systematic review aims to evaluate gonadal dysfunction associated with the use of alkylating agents in the clinical, laboratory and imaging parameters that serve to make decisions regarding the preservation of gonadal function.

Keywords: cancer, gonadal dysfunction, alkylating agent

## CAPITULO I:

### DATOS GENERALES

#### 1.1 Título

Disfunción gonadal debido al uso de agentes alquilantes en pacientes sobrevivientes de cáncer: revisión sistemática

#### 1.2 Área de Investigación

Cáncer

#### 1.3 Autor responsable del proyecto

M.C Santiago Alexander Estrada Turriate

#### 1.4 Asesor

Dr. Víctor Raúl Baca Carrasco

#### 1.5 Institución

Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

#### 1.6 Entidades o Personas con las que se coordinará el proyecto

Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión – Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación

#### 1.7 Duración

07 meses calendario (mayo 2023 – noviembre 2023)

#### 1.8 Clave del proyecto

Disfunción gonadal, cáncer, agente alquilante, sobreviviente

## CAPITULO II:

### PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

#### 2.1 Planteamiento del Problema

##### 2.1.1 Descripción del Problema

A nivel mundial, un 10% de los pacientes afectados por el cáncer están en edad fértil.(Siegel, Miller, Wagle, & Jemal, 2023) Con el avance y la disponibilidad de tratamientos anticancerosos eficaces, la supervivencia de niños, adolescentes y adultos ha aumentado significativamente.(Santucci et al., 2020)

Sin embargo, estos mismos tratamientos pueden afectar de forma transitoria o permanente el sistema endocrino gonadal manifestándose como infertilidad, alteraciones de tejidos dependientes de las hormonas sexuales y disfunción del estado psicosexual. (Gebauer, Higham, Langer, Denzer, & Brabant, 2019)

La afectación gonadal y reproductiva va a depender del tipo y dosis del tratamiento a recibir, la edad del diagnóstico y la ubicación primaria del cáncer. (Michalczyk & Cymbaluk-Płoska, 2021) La quimioterapia y la radioterapia son las terapias que generan una mayor repercusión sobre la función reproductiva y los esquemas combinados incrementan las tasas de infertilidad en los sobrevivientes de cáncer. (Del-Pozo-Lérida et al., 2019)

Dentro de los protocolos de quimioterapia se incluyen esquemas múltiples de fármacos, por lo que diferenciar la contribución individual de un solo medicamento sobre la función gonadal es a menudo difícil; sin embargo, dentro de los agentes quimioterápicos, los fármacos alquilantes son los que demuestran mayor riesgo de disfunción gonadal dependiendo de la dosis, y se asocian con mayor riesgo de alteraciones permanentes. (Del-Pozo-Lérida et al., 2019; Michalczyk & Cymbaluk-Płoska, 2021)

Mediante esta revisión sistemática se pretende evaluar la disfunción gonadal asociada al uso de los agentes alquilantes en los pacientes sobrevivientes de cáncer para brindar, con fundamento científico, información hacia a los pacientes con cáncer sobre el efecto de tales terapias sobre su fertilidad y desean orientación para la toma de decisiones de la preservación de la función gonadal.

### **2.1.2 Antecedentes del Problema**

En un estudio multicéntrico que incluyó 3531 mujeres sobrevivientes de cáncer diagnosticados antes de los 21 años y 1366 controles de hermanas femeninas, se encontró un mayor riesgo en los supervivientes de infertilidad clínica, que fue más pronunciada en edades reproductivas tempranas. Las dosis crecientes de quimioterapia con agentes alquilantes se asociaron fuertemente con la infertilidad. Aunque las sobrevivientes tuvieron un mayor tiempo hasta el embarazo en comparación con sus hermanas, 292 (64 %) de 455 participantes con infertilidad clínica auto informada lograron un embarazo. (Barton et al., 2013)

En mujeres jóvenes sobreviviente de sarcoma de Ewing con diferentes esquemas multimodales se analizaron los resultados de función ovárica y fertilidad, encontrándose que el 67 % de las sobrevivientes tenían insuficiencia ovárica prematura. Dentro de los subgrupos, los pacientes que recibieron radioterapia tuvieron un mayor riesgo de insuficiencia ovárica prematura en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. (Raciborska et al., 2015)

En adultos masculinos sobrevivientes de cáncer se evaluó los niveles de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), testosterona y el resultado del embarazo. En 565 sobrevivientes masculinos, las tasas de prevalencia de niveles elevados de FSH y niveles reducidos de testosterona fueron 33% y 12%, respectivamente. El uso de medicamentos

alquilantes, radioterapia pélvica/abdominal, radioterapia corporal total y cirugía testicular se identificaron como factores de riesgo para niveles elevados de FSH. Un total de 73 hombres refirieron 120 embarazos en sus parejas, lo que resultó en 103 recién nacidos vivos. (Tromp et al., 2011)

En 1,622 sobrevivientes masculinos de cáncer y 274 hermanos evaluados mediante un Cuestionario de Salud Masculina, se encontró una la prevalencia de infertilidad de 46,0 % en sobrevivientes versus 17,5 % en hermanos. Un 37% de los pacientes que cumplían criterios de infertilidad reportaron como mínimo un embarazo en su pareja con un desenlace de recién nacido vivo. Los factores de riesgo para la infertilidad incluyeron una de dosis de agente alquilante alta, escisión quirúrgica de cualquier órgano del tracto genital, y radioterapia testicular  $\geq 4$  Grays (Gy). (Wasilewski-Masker et al., 2014)

### **2.1.3 Fundamentos**

#### **2.1.3.1 Marco Teórico**

La disfunción gonadal relacionada con el tratamiento del cáncer ha sido bien documentada en pacientes masculinos y femeninos después de la terapia para neoplasias malignas. Esta se puede definir como la alteración de la producción hormonal y de células reproductivas por las gónadas asociado al tratamiento con quimioterapia, radioterapia, o cirugía. (Boltežar, Pintarić, & Jezeršek Novaković, 2016)

Dependiendo de la edad en la que se presente la afección de las gónadas, la severidad de la afectación hormonal, y la causa subyacente puede manifestarse como un deficiente o temprano desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, como un estado de menor capacidad para la concepción, alteraciones del comportamiento y/o disminución de la libido asociado niveles bajos de producción de estrógenos y testosterona. (Chen et al., 2019; Ishizuka, 2021; Yumura et al., 2023).

Las alteraciones asociadas al tratamiento del cáncer pueden presentarse como pubertad precoz, pubertad retardada, hipogonadismo o infertilidad.

La pubertad precoz, es el desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas, y en los niños antes de los 9 años. Característicamente, las niñas presentan el desarrollo del botón mamario y los niños el crecimiento del volumen testicular de al menos 4 mL, otros hallazgos clínicos precoces son la aparición de olor axilar, desarrollo de vello púbico, el adelantamiento de la edad ósea y el crecimiento de las mamas en las mujeres. Los exámenes de laboratorio compatibles con una pubertad precoz consideran elevaciones de las concentraciones séricas de estradiol y testosterona, hormona luteinizante que siendo mayor a 0.3 UI/L sugiere una pubertad precoz de origen central y un valor menor una de origen periférico. Los exámenes imagenológicos considerar el índice calculado de edad ósea sobre edad cronológica mayor de 1.2, un volumen ovárico mayor de 1 mL, una longitud uterina mayor de 3.2 cm y un volumen testicular mayor de 4 mL. (Kim et al., 2023)

La pubertad retardada es definida por la ausencia de los primeros signos de desarrollo puberal, o de desarrollo incompleto de caracteres sexuales secundarios a una edad en la cual la mayoría de los niños de su edad, sexo y cultura han iniciado la madurez sexual. En varones puede ser diagnosticada cuando el desarrollo testicular no ha alcanzado el volumen de 4 mL o 2.5 cm en longitud a los 14 años o han transcurrido 5 años desde el inicio de la pubertad, pero el pene y los testículos no han alcanzado el desarrollo adulto o no hay vello púbico a la edad de los 15 años. En mujeres, el diagnóstico puede darse si no la pubertad no inicia a los 13 años, han transcurrido 5 años desde el inicio de la pubertad y las mamas no han alcanzado el desarrollo completo de adultos, no ha habido menarquia hasta los 14 años, o no hay vello púbico a los 14 años. característicamente la edad ósea en varones es menor de 13

años y en las mujeres menor de 12 años, caso contrario se sospecharía de un hipogonadismo. (Bozzola et al., 2018)

El hipogonadismo es una condición relacionada a la falla gonadal para sintetizar concentraciones fisiológicas de y/o células sexuales debido a una patología en uno o más niveles del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. En los varones se caracteriza por niveles bajos o en el límite inferior de las concentraciones de testosterona total, reducción del tamaño testicular, oligospermia, disfunción eréctil, disminución de la libido, así como alteraciones del biotipo corporal con reducción de la masa muscular y vello corporal, ginecomastia y alteraciones metabólicas como osteoporosis, anemia y obesidad.(Al-Sharefi & Quinton, 2020) En las mujeres la deficiencia de estrógenos condiciona la aparición de amenorrea primaria o secundaria, ausencia o pobre desarrollo de las glándulas mamarias, junto con la elevación de la concentración sérica de hormona estimulante de los folículos al menos en dos ocasiones separadas por un mínimo de un mes en mujeres de menos de 40 años. Se pueden observar síntomas locales de sequedad vaginal, dispareunia, aumento de infecciones, y sistémicos como sofocos, cambios en el estado ánimo y a un aumento del riesgo cardiovascular y osteoporosis. (Chemaitilly et al., 2017)

La infertilidad está definida como la imposibilidad de lograr una gestación después de un año de relaciones sexuales en mujeres menores de 35 años y en mujeres mayores de 35 durante un periodo de 6 meses, con una frecuencia de 2-3 a veces por semana, sin el uso de métodos anticonceptivos, puede deberse a un factor femenino como masculino, y puede asociarse a hipogonadismo. En las mujeres puede presentarse una alteración a nivel de la reserva ovárica, la permeabilidad de las trompas de Falopio y la anatomía uterina, o enfermedad inmunológicas, hormonales o nutricionales. Los principales exámenes para considerar una baja reserva ovárica son concentraciones séricas reducidas de estradiol por debajo de 30



pg/mL, la hormona folículo estimulante mayor de 10 UI/L, hormona antimulleriana menor de 0.7 ng/mL, y un conteo de folículos antrales menor de 6; también se puede observar concentraciones bajas de hormona inhibina B, progesterona y hormona luteinizante. En los varones el examen de elección para descartar una alteración reproductiva es el espermatograma, en el que se puede evidenciar alteraciones en las características de los espermatozoides como disminución de la concentración (oligospermia), alteración de la morfología (teratospermia) o de la movilidad (astenospermia). Tanto en varones como mujeres debe diagnosticarse y brindarse tratamiento para corregir afecciones estructurales del aparato genital, enfermedades autoinmunes, déficits nutricionales o alteraciones hormonales como el hipotiroidismo, hiperprolactinemia, hipocortisolismo, insulinoresistencia, entre otras. (Carson & Kallen, 2021)

La presencia disfunción gonadal puede deberse al daño directo sobre la gónada, que puede deberse a la quimioterapia sistémica, a la resección quirúrgica de tumores gonadales o del sistema nervioso central (por la proximidad con las células secretoras de las gonadotropinas del eje hipotálamo-hipofisiario, o la radioterapia local o corporal total, siendo esta última asociada a mayor riesgo cuando está localizada directamente sobre la región abdominopélvica o craneal. (Gebauer et al., 2019; Leroy, Cortet-Rudelli, & Desailoud, 2015)

De los antineoplásicos usados en la quimioterapia, los agentes alquilantes son los que tienen un alto riesgo de toxicidad gonadal, sin embargo, este desenlace dependerá del tipo y estadio de la enfermedad, la dosis y las pautas de administración del tratamiento. (Kiserud et al.)

Los agentes alquilantes actúan al formar uniones covalentes con importantes moléculas de proteínas, ácidos ribonucleicos (ARN) y ácidos desoxirribonucleicos (ADN) alterando todas las fases del ciclo reproductivo celular, de este modo afectan tanto a las células tumorales como aquellos tejidos con un alto índice

mitótico: ovario y testículo ocasionando característicamente infertilidad e hipogonadismo. (Gracia et al.)

Estos medicamentos antineoplásicos se clasifican en cuatro: grupos oxazafosforinas (ciclofosfamida e ifosfamida); agentes platinados (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino); mostazas nitrogenadas (melfalán, busulfán y clorambucilo) e hidracina (temozolomida). Estos medicamentos tienden a ser administrados en esquemas de tratamiento combinados, y a una dosis elevada tendrán un mayor efecto de toxicidad gonadal. Debido a ello, para poder comparar la dosis acumulada de los diversos esquemas con agentes alquilantes se ha propuesto usar la dosis equivalente de ciclofosfamida (DEC). (Green et al., 2014) Se han establecido diversos puntos de corte para predecir la posibilidad de alteración de la afección ovárica y testicular con el uso de quimioterápicos alquilantes, la reciente Guía francesa de la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer establece 3 grupos de alto riesgo: a los varones prepúberes con exposición a una DEC mayor de 7500 mg/m<sup>2</sup>, varones púberes y adultos con una dosis de DEC mayor de 5000 mg/m<sup>2</sup> y en el caso de las mujeres, considera de igual una DEC mayor de 6000 mg/m<sup>2</sup> tanto para mujeres prepúberes, como púberes y adultas.

Los pacientes con cáncer que han culminado una terapia inicial intensa pueden clasificarse en uno de estos tres escenarios: presentar una enfermedad recurrente, activa y, a menudo, avanzada que requiere un tratamiento continuo; alcanzar una remisión completa que requiere una terapia continua; o lograr una remisión completa y un pronóstico favorable. Diferentes autores han definido al paciente sobreviviente de cáncer, como aquel sin evidencia de enfermedad y libre de un tratamiento específico por al menos 5 años Esta definición se centra en una brecha de tiempo con una completa remisión de la enfermedad, que puede ser influenciada por diversos factores como el tipo y estadio del cáncer, la fase y la duración del tratamiento primario, la utilización de agentes de quimioprevención, el seguimiento de

la recurrencia y a la aparición de neoplasias secundarias y las complicaciones a largo plazo asociadas a la enfermedad de base o al tratamiento. (Marzorati, Riva, & Pravettoni, 2017)

#### **2.1.4 Formulación del Problema (Pregunta)**

¿Cuáles son los efectos del uso de agentes alquilantes en pacientes con cáncer sobre la función gonadal?

### **2.2 Hipótesis**

El uso de agentes alquilantes en pacientes con cáncer tiene efectos sobre la función gonadal y sus parámetros reproductivos.

### **2.3 Objetivos de la Investigación**

#### **2.3.1 Objetivo General**

Determinar los efectos asociados al uso de agentes alquilantes sobre la función gonadal y los parámetros reproductivos reportados en la literatura científica a través de una búsqueda sistemática de la información.

#### **2.3.2 Objetivos Específicos**

Categorizar la información con base al sexo, edad de diagnóstico, tipo de cáncer, tipo y dosis de agente alquilante y parámetro alterado clínico, laboratorial, e imagenológico,

### **2.4 Evaluación del Problema**

Al momento no se han reportado una revisión sistemática sobre la prevalencia de disfunción gonadal debido al uso de agentes alquilantes en pacientes con cáncer.

### **2.5 Justificación e Importancia del Problema**

#### **2.5.1 Justificación Legal**

En la Constitución Política del Perú, en el artículo 7°, se señala todas las personas tienen derecho a la protección de

salud, así como en la Ley Nacional del Cáncer N°31336 que refiere garantizar la atención y la cobertura universal de los servicios de salud para los pacientes oncológicos.

### **2.5.2 Justificación Teórico – Científico**

El riesgo de disfunción gonadal parece depender principalmente de la dosis de quimioterapia, especialmente cuando se proporcionan agentes alquilantes, por lo que el objetivo de este estudio es determinar la relación entre disfunción gonadal y el uso de agentes alquilantes en pacientes oncológicos supervivientes. La justificación teórico-científica de la presente investigación se centra en la síntesis de la evidencia disponible en estudios primarios (transversales, casos y controles y cohortes) publicados en diferentes repositorios de bases de datos, que sirva de referente científico para la creación futura de nuevas investigaciones.

### **2.5.3 Justificación Práctica**

La fertilidad, el funcionamiento gonadal y el bienestar psicosexual deben ser consideradas al tomar las decisiones terapéuticas, que si bien son primordiales para preservar la vida del individuo tendrán un impacto sobre la salud reproductiva. Las guías de práctica clínica oncológicas recomiendan que el paciente sea informado acerca de las posibles repercusiones del tratamiento antes, durante y después de este, por lo que es de vital importancia que el personal asistencial conozca y comunique la posibilidad de presentar las repercusiones de la quimioterapia con agentes alquilantes sobre la salud reproductiva. La detección temprana y una mejor comprensión de la función gonadal después del tratamiento con quimioterapia que incluya agentes alquilantes facilitará la evaluación del paciente sobre su calidad de vida sexual y reproductiva, además de brindar opciones disponibles para preservar y restaurar la fertilidad.

### III CAPITULO III

#### **METODOLOGÍA**

##### **3.1 Tipo de Estudio:**

Estudio secundario: Revisión sistemática.

##### **3.2 Diseño de Investigación**

Cualitativa

##### **3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución.**

Literatura científica indexada

##### **3.4 Población a estudiar**

Literatura científica indexada que incluyan pacientes sobrevivientes de cáncer que se le ha brindado tratamiento con agentes alquilantes.

##### **3.5 Muestra de Estudio o tamaño muestral**

Estudios obtenidos de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos y/o repositorios Embase, Pubmed/Medline y Scopus. El autor considerara la búsqueda desde el inicio de los tiempos hasta mayo 2023. No se aplicará restricciones de lenguajes. Las referencias de los estudios relevantes se considerarán para ampliar la información. De ser necesario, se contactará con los autores mediante correspondencia para solicitar información adicional de los estudios seleccionados.

##### **3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión**

###### **3.6.1 Criterios de inclusión**

Se incluirán estudios observacionales: cohortes prospectivas, cohortes retrospectivas, casos y controles. Se incluirán estudios cuya población sea usuaria de agentes

alquilantes como tratamiento de cáncer, y que describan alteraciones en la función gonadal y en los parámetros reproductivos.

### **3.6.2 Criterios de Exclusión**

Se excluirán artículos de revisión, resúmenes, reportes de casos, cartas al editor, editoriales y ensayos clínicos. Se excluirán estudios cuyas poblaciones abarcaron pacientes que utilizaron agentes alquilantes con una finalidad distinta al tratamiento de cáncer, pacientes con cáncer de ovario y testicular, cáncer al sistema nervioso central, metástasis gonadal, tratamiento anticonceptivo o terapia adyuvante hormonal, anomalías anatómicas del aparato reproductor, embarazo, lactancia, cirugía que involucre aparato reproductor, terapia con radiación de cuerpo total, cerebral y/o radiación abdominopélvica e hipogonadismo previo por otras enfermedades.

## **3.7 Variables del estudio**

### **3.7.1 Independiente:**

- a. Agentes alquilantes

### **3.7.2 Dependiente:**

- a. Disfunción gonadal

### **3.7.3 Intervinientes:**

- a. Tipo de cáncer
- b. Edad de diagnóstico

### 3.8 Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	CATEGORÍAS	TIPO Y ESCALA DE MEDICIÓN
<b>Agente alquilante</b>	Fármacos antineoplásicos citostático que inactivan el ciclo celular.	Medicamento alquilante antineoplásico reportado en los estudios seleccionados.	Tipo de fármaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxazafosforinas</li> <li>- Agentes platinados</li> <li>- Mostaza nitrogenada</li> <li>- Hidracina</li> </ul>	Cualitativa nominal
			Dosis de medicamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis equivalente de ciclofosfamida de alto riesgo</li> <li>- Dosis equivalente de ciclofosfamida de bajo riesgo</li> </ul>	Cualitativa ordinal
<b>Tipo de cáncer</b>	Clasificación del tipo de cáncer basado en la descripción anatomopatológica de las células neoplásicas.	Neoplasia reportada en los estudios seleccionadas.	Tipo histológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer de piel</li> <li>- Cáncer hematológico</li> <li>- Cáncer de partes blandas y óseo</li> <li>- Cáncer renal</li> <li>- Cáncer de tiroides</li> <li>- Cáncer de mama</li> <li>- Cáncer pulmonar</li> <li>- Cáncer de próstata</li> <li>- Cáncer digestivo</li> <li>- Cáncer del sistema nervioso y espinal</li> <li>- Otro tipo de cáncer</li> </ul>	Cualitativa nominal
<b>Edad del diagnóstico</b>	Tiempo de vida en años al momento del diagnóstico.	Años de vida reportado por paciente.	Grupos etarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niño (0-11 años)</li> <li>- Adolescente (12-17 años)</li> <li>- Adulto (18-59 años)</li> <li>- Adulto mayor (mayor de 60 años)</li> </ul>	Cualitativa ordinal

<b>Disfunción gonadal</b>	Comprende alteración en la función reproductiva y producción hormonal originado por daño en el ovario o testículo.	Parámetros clínicos, laboratoriales o imagenológicos que de manera directa o indirecta denotan medición de procesos reproductivos.	Clínicos	Edad de inicio de pubertad	Cuantitativa -De razón
				Desarrollo de caracteres sexuales secundarios	Cualitativa - dicotómica
				Ausencia de inicio de pubertad	Cualitativa - dicotómica
				Edad de amenorrea	Cuantitativa -De razón
				Número de hijos reportados	Cualitativa – Nominal
				Tiempo para lograr un embarazo	Cuantitativa -De razón
				Numero de recién nacidos vivos	Cuantitativa- De intervalo
			Laboratoriales	Medición de hormona folículo estimulante sérico	Cuantitativa-De razón
				Medición de hormona luteinizante sérico	Cuantitativa-De razón
				Medición hormona antimulleriana sérico	Cuantitativa-De razón
				Medición de inhibina sérico	Cuantitativa-De razón
				Medición de estradiol sérico	Cuantitativa-De razón
				Medición de testosterona sérico	Cuantitativa-De razón
			Imagenológicos	Espermatograma	Cuantitativa-De razón
				Medición de volumen testicular	Cuantitativa-De razón
				Medición de folículos antrales	Cuantitativa e intervalo
	Medición de volumen ovárico	Cuantitativa-De intervalo			



### **3.9 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Dos autores estarán encargados de revisar los estudios producto de la búsqueda sistemática, independiente, con el objetivo de analizar la elegibilidad de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

El primer paso constara del análisis del título y abstract y el segundo, a texto completo. Los dos autores compararan los artículos elegidos en cada paso y si hubiese algún desacuerdo, este será resuelto por un tercer autor dirimente. El mínimo de estudios incluidos será de dos y no hay número máximo. El proceso de selección de artículos será presentado en el flujograma PRISMA. (Liberati et al., 2009)

### **3.10 Procesamiento y Análisis de Datos**

La organización de los datos extraídos se almacenará en una tabla de Excel, se registrará los estudios seleccionados según autor, año de publicación, diseño del estudio, población, sexo, edad, tipo de cáncer, agente alquilante, dosis de agente alquilante, parámetro reproductivo afectado (clínico, laboratorial o imagenológico). (Anexo 2)

Las alteraciones en el eje reproductivo asociado al tratamiento quimioterápico con agentes alquilantes se evidencian en parámetros clínicos, laboratoriales e imagenológicos.

Características clínicas que incluyen número de embarazos, tiempo en meses y/o años para lograr la gestación, número de nacidos vivos, inicio de pubertad, aparición de menopausia, o el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios como la aparición del botón mamario, el desarrollo de las mamas, la aparición de vellos púbicos o el crecimiento testicular.

Estudios de laboratorio como la medición de hormona foliculo estimulante, hormona luteinizante, estradiol,

inhibina, hormona antimulleriana, testosterona total y de evaluación microscópica como el conteo de espermatozoides.

Estudios imagenológicos como el número de folículos antrales y el volumen testicular mediante técnica ecográfica. Se utilizará la escala de Newcastle-Ottawa para estudios observacionales para evaluar la evaluación de riesgo de sesgo. Los resultados serán presentados en una tabla adicional describiendo las características.

Toda la información será categorizada en la redacción de resultados de acuerdo con el parámetro reproductivo afectado y se describirá en cada uno lo encontrado. De ser posible, se realizará un infograma para mejor interpretación.

## IV CAPÍTULO:

### ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

#### 4.1 Plan de Acciones

1. Elaboración de protocolo y registro en el portal PROSPERO
2. Búsqueda de la información según estrategia de búsqueda
3. Clasificación de la información según los criterios de inclusión y exclusión
4. Extracción de datos según formato establecido en Excel
5. Evaluación de riesgo de sesgos según escala de Newcastle-Ottawa
6. Análisis de datos y síntesis de información recolectada
7. Redacción del trabajo final y envío a revista indexada

#### 4.2 Asignación de Recursos

##### 4.2.1 Recursos Humanos

- Profesionales de la salud: Médicos (autor del proyecto y coautores)
- Asesores del protocolo de investigación

#### 4.2.2 Recursos Materiales

- Laptop con acceso a Internet inalámbrico
- Software EndNote x9
- Saldo para celulares
- Impresiones y materiales de oficina

#### 4.3 Presupuesto o Costo del Proyecto

PRESUPUESTO			
Material	UNI	PRECIO S/.	TOTAL, S/.
Laptop con acceso a Internet	3	3000	9000
Software EndNotex9	3	400	1200
Saldo para Celulares	3	100	300
Impresiones	100	1	100
Suma total del proyecto de investigación			10600

#### 4.4 Cronograma de Actividades

MES Y AÑO	Mayo-23	Junio-23	Julio-23	Ago-23	Sep-23	Oct-23	Nov-23
Elaboración de protocolo	X	X					
Búsqueda de la información y registro en el portal PROSPERO		X					
Clasificación de la información según los criterios de inclusión y exclusión		X	X				
Extracción de datos			X	X			
Evaluación de riesgo de sesgos				X	X		
Análisis de datos y síntesis de información					X	X	
Redacción del trabajo final y envío a revista						X	X

## V CAPÍTULO:

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Sharefi, A., & Quinton, R. (2020). Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 35(3), 526-540. doi:10.3803/EnM.2020.760
2. Barton, S. E., Najita, J. S., Ginsburg, E. S., Leisenring, W. M., Stovall, M., Weathers, R. E., . . . Diller, L. (2013). Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol*, 14(9), 873-881. doi:10.1016/s1470-2045(13)70251-1
3. Boltežar, L., Pintarić, K., & Jezeršek Novaković, B. (2016). Fertility in young patients following treatment for Hodgkin's lymphoma: a single center survey. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33(3), 325-333. doi:10.1007/s10815-015-0636-6
4. Bozzola, M., Bozzola, E., Montalbano, C., Stamati, F. A., Ferrara, P., & Villani, A. (2018). Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 23(2), 57-61. doi:10.6065/apem.2018.23.2.57
5. Carson, S. A., & Kallen, A. N. (2021). Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *Jama*, 326(1), 65-76. doi:10.1001/jama.2021.4788
6. Chemaitilly, W., Li, Z., Krasin, M. J., Brooke, R. J., Wilson, C. L., Green, D. M., . . . Sklar, C. A. (2017). Premature Ovarian Insufficiency in Childhood Cancer Survivors: A Report From the St. Jude Lifetime Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 102(7), 2242-2250. doi:10.1210/jc.2016-3723
7. Chen, L., Shi, G. R., Huang, D. D., Li, Y., Ma, C. C., Shi, M., . . . Shi, G. J. (2019). Male sexual dysfunction: A review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention. *Biomed Pharmacother*, 112, 108585. doi:10.1016/j.biopha.2019.01.046
8. Del-Pozo-Lérida, S., Salvador, C., Martínez-Soler, F., Tortosa, A., Perucho, M., & Giménez-Bonafé, P. (2019). Preservation of fertility in patients with cancer (Review). *Oncol Rep*, 41(5), 2607-2614. doi:10.3892/or.2019.7063
9. Gebauer, J., Higham, C., Langer, T., Denzer, C., & Brabant, G. (2019). Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev*, 40(3), 711-767. doi:10.1210/er.2018-00092
10. Gracia, C. R., Sammel Md Fau - Freeman, E., Freeman E Fau - Prewitt, M., Prewitt M Fau - Carlson, C., Carlson C Fau - Ray, A., Ray A Fau - Vance, A., . . . Ginsberg, J. P. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. (1556-5653 (Electronic)).
11. Green, D. M., Nolan, V. G., Goodman, P. J., Whitton, J. A., Srivastava, D., Leisenring, W. M., . . . Robison, L. L. (2014). The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*, 61(1), 53-67. doi:10.1002/pbc.24679
12. Ishizuka, B. (2021). Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 626924. doi:10.3389/fendo.2021.626924

13. Kim, S. J., Kim, J. H., Hong, Y. H., Chung, I. H., Lee, E. B., Kang, E., . . . Lee, J. (2023). 2022 Clinical practice guidelines for central precocious puberty of Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 28(3), 168-177. doi:10.6065/apem.2346168.084
14. Kiserud, C. E., Fosså A Fau - Bjørø, T., Bjørø T Fau - Holte, H., Holte H Fau - Cvancarova, M., Cvancarova M Fau - Fosså, S. D., & Fosså, S. D. Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. (1532-1827 (Electronic)).
15. Leroy, C., Cortet-Rudelli, C., & Desailoud, R. (2015). [Endocrine consequences in young adult survivors of childhood cancer treatment]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 76(6 Suppl 1), S29-38. doi:10.1016/s0003-4266(16)30005-1
16. Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., . . . Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*, 62(10), e1-34. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
17. Marzorati, C., Riva, S., & Pravettoni, G. (2017). Who Is a Cancer Survivor? A Systematic Review of Published Definitions. *J Cancer Educ*, 32(2), 228-237. doi:10.1007/s13187-016-0997-2
18. Michalczyk, K., & Cymbaluk-Płoska, A. (2021). Fertility Preservation and Long-Term Monitoring of Gonadotoxicity in Girls, Adolescents and Young Adults Undergoing Cancer Treatment. *Cancers (Basel)*, 13(2). doi:10.3390/cancers13020202
19. Raciborska, A., Bilska, K., Filipp, E., Drabko, K., Rogowska, E., Chaber, R., . . . Maciejewski, T. (2015). Ovarian function in female survivors after multimodal Ewing sarcoma therapy. *Pediatric Blood and Cancer*, 62(2), 341-345. doi:10.1002/pbc.25304
20. Santucci, C., Carioli, G., Bertuccio, P., Malvezzi, M., Pastorino, U., Boffetta, P., . . . La Vecchia, C. (2020). Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *Eur J Cancer Prev*, 29(5), 367-381. doi:10.1097/cej.0000000000000594
21. Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 73(1), 17-48. doi:10.3322/caac.21763
22. Tromp, K., Claessens, J. J. M., Knijnenburg, S. L., Van Der Pal, H. J. H., Van Leeuwen, F. E., Caron, H. N., . . . Kremer, L. C. M. (2011). Reproductive status in adult male long-term survivors of childhood cancer. *Human Reproduction*, 26(7), 1775-1783. doi:10.1093/humrep/der113
23. Wasilewski-Masker, K., Seidel, K. D., Leisenring, W., Mertens, A. C., Shnorhavorian, M., Ritenour, C. W., . . . Meacham, L. R. (2014). Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Cancer Surviv*, 8(3), 437-447. doi:10.1007/s11764-014-0354-6
24. Yumura, Y., Takeshima, T., Komeya, M., Karibe, J., Kuroda, S., & Saito, T. (2023). Long-Term Fertility Function Sequelae in Young Male Cancer Survivors. *World J Mens Health*, 41(2), 255-271. doi:10.5534/wjmh.220102

## VI CAPÍTULO VI:

### ANEXOS

#### 6.1 Definición de Términos

Cáncer: enfermedad que se presenta cuando las células se multiplican sin control y se diseminan a los tejidos que las rodean.

Fertilidad: capacidad para reproducirse o procrear.

Disfunción gonadal: Comprende alteración en la función reproductiva y producción hormonal originado por daño en el ovario o testículo.

Agente alquilante: Fármacos antineoplásicos citostático que inactivan el ciclo celular.

Sobreviviente de cáncer: aquella persona que a los 5 años del diagnóstico y tratamiento se encuentra libre de enfermedad.

Infertilidad: imposibilidad de conseguir un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin protección.

Radioterapia: Tratamiento del cáncer que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas

Hormona folículo estimulante: Gonadotropina segregada por la hipófisis anterior. Estimula la espermatogénesis en el hombre en el hombre y el crecimiento de los folículos en la mujer.

Hormona luteinizante: estimula la producción de testosterona y desencadena la ovulación a la mitad del ciclo menstrual.

Estradiol: estradiol es una hormona sexual femenina que se sintetiza por acción de la FSH en las células de la granulosa.

Inhibina: hormonas glucoproteicas secretadas por las células de Sertoli del testículo y por las células de la granulosa del ovario.

Hormona antimulleriana: hormona sintetizada por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales presentes en el ovario.

#### 6.2 Consentimiento informado

No aplica para el presente estudio.

### 6.3 Matriz de consistencia

Problema General	Objetivos	Marco Teórico Conceptual.	Hipótesis.	Variables e indicadores	Metodología
<p>Principal</p> <p>¿Cuáles son los efectos del uso de agentes alquilantes en pacientes con cáncer sobre la función gonadal?</p>	<p>Objetivo General</p> <p>Determinar los efectos asociados al uso de agentes alquilantes sobre la función gonadal y en parámetros reproductivos reportados en la literatura científica a través de una búsqueda sistemática de la información.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <p>Categorizar la información con base al sexo, edad, parámetro alterado cínico o laboratorial o imagenológico, dosis de agente alquilante, al tipo de cáncer.</p>	<p>La disfunción gonadal relacionada con el tratamiento ha sido bien documentada en pacientes masculinos y femeninos después de la terapia para neoplasias malignas. De los antineoplásicos usados en la quimioterapia, los agentes alquilantes son los que tienen un alto riesgo de toxicidad gonadal, sin embargo, este desenlace dependerá del tipo y estadio de la enfermedad, la dosis y las pautas de administración del tratamiento. (Kiserud et al.)</p>	<p>El uso de agentes alquilantes en pacientes con cáncer afecta la función gonadal y sus parámetros reproductivos con una alta prevalencia.</p>	<p>Agente alquilante = Variable Independiente:</p> <p>Indicadores:</p> <p>Tipo de fármaco Dosis del fármaco Ciclos de la terapia Esquema de quimioterapia</p> <p>Disfunción gonadal = Variable Dependiente:</p> <p>Indicadores:</p> <p>Clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad de inicio de pubertad</li> <li>- Desarrollo de caracteres sexuales secundarios</li> <li>- Ausencia de inicio de pubertad</li> <li>- Edad de amenorrea</li> <li>- Número de hijos reportados</li> <li>- Tiempo para lograr un embarazo</li> <li>- Numero de recién nacidos vivos</li> </ul> <p>Laboratoriales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medición de hormona folículo estimulante</li> <li>- Medición de hormona luteinizante</li> <li>- Medición hormona antimulleriana</li> <li>- Medición de inhibina</li> <li>- Medición de estradiol</li> <li>- Medición de testosterona</li> <li>- Espermatograma</li> </ul> <p>Imagenológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medición de volumen testicular</li> <li>- Medición de folículos antrales</li> <li>- Medición de volumen ovárico</li> </ul>	<p>Tipo de Investigación Estudio secundario</p> <p>Nivel de la Investigación Revisión sistemática</p> <p>Diseño de la Investigación: Cualitativo</p> <p>Muestreo Estudios obtenidos de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos y/o repositorios Embase, Pubmed/Medline y Scopus.</p> <p>Técnicas. – Búsqueda sistemática.</p> <p>Instrumentos. - Ficha de recolección de datos.</p>







## 6.5. Estrategia de búsqueda avanzada

Base de datos	Estrategia de Búsqueda	Resultado
Embase	<p>#1 'alkylating agent'/exp OR 'agent, alkylating':ti,ab,kw OR 'alkylating agent':ti,ab,kw OR 'alkylating agents':ti,ab,kw OR 'alkylating chemical':ti,ab,kw OR 'alkylating compound':ti,ab,kw OR 'alkylating cytostatic':ti,ab,kw OR 'alkylating cytostatic agent':ti,ab,kw OR 'antineoplastic agents, alkylating':ti,ab,kw OR 'antineoplastics, alkylating agents':ti,ab,kw</p> <p>#2 'gonad dysfunction'/exp OR 'gonad dysfunction':ti,ab,kw OR 'gonadal dysfunction':ti,ab,kw</p> <p>#3 'infertility'/exp OR 'fertility disorder':ti,ab,kw OR 'infecundity':ti,ab,kw OR 'infertility':ti,ab,kw OR 'primary infertility':ti,ab,kw OR 'secondary infertility':ti,ab,kw OR 'sexual sterility':ti,ab,kw OR 'sterility, sexual':ti,ab,kw</p> <p>#4 'malignant neoplasm'/exp OR 'cancer':ti,ab,kw OR 'cancers':ti,ab,kw OR 'malignant neoplasia':ti,ab,kw OR 'malignant neoplasm':ti,ab,kw OR 'malignant neoplastic disease':ti,ab,kw OR 'malignant tumor':ti,ab,kw OR 'malignant tumour':ti,ab,kw OR 'neoplasia, malignant':ti,ab,kw OR 'tumor, malignant':ti,ab,kw OR 'tumour, malignant':ti,ab,kw</p> <p>#5 'testis cancer'/exp OR 'cancer, testis':ti,ab,kw OR 'testicle cancer':ti,ab,kw OR 'testicular cancer':ti,ab,kw OR 'testis cancer':ti,ab,kw</p> <p>#6 'ovary cancer'/exp OR 'cancer, ovary':ti,ab,kw OR 'malignant ovary tumor':ti,ab,kw OR 'malignant ovary tumour':ti,ab,kw OR 'ovarial cancer':ti,ab,kw OR 'ovarian cancer':ti,ab,kw OR 'ovarium cancer':ti,ab,kw OR 'ovary cancer':ti,ab,kw</p> <p>(#1 AND #2 AND #3 AND #4) NOT (#5 OR #6)</p>	183
PubMed	<p>#1 "Alkylating Agents"[mh] OR "Agents, Alkylating"[tiab] OR "Alkylator*"[tiab] OR "Alkylating Agent"[tiab] OR "Agent, Alkylating"[tiab]</p> <p>#2 "Gonadal Disorders"[mh] OR "Disorder, Gonadal"[tiab] OR "Disorders, Gonadal"[tiab] OR "Gonadal Disorder*"[tiab] OR "Infertility"[mh] OR "Sterility, Reproductive"[tiab] OR "Sterility"[tiab] OR "Reproductive Sterility"[tiab] OR "Subfertility"[tiab] OR "Sub-Fertility"[tiab]</p> <p>#3 "Neoplasms"[mh] OR "Neoplasia*"[tiab] OR "Neoplasm"[tiab] OR "Tumor*"[tiab] OR "Cancer*"[tiab] OR "Malignancy"[tiab] OR "Malignancies"[tiab] OR "Malignant Neoplasm*"[tiab] OR "Neoplasm, Malignant"[tiab] OR "Neoplasms, Malignant"[tiab]</p> <p>#4 "Ovarian Neoplasms"[mh] OR "Neoplasm, Ovarian"[tiab] OR "Ovarian Neoplasm*"[tiab] OR "Neoplasm, Ovary"[tiab] OR "Neoplasms, Ovary"[tiab] OR "Ovary Neoplasm*"[tiab] OR "Neoplasms, Ovarian"[tiab] OR "Ovary Cancer*"[tiab] OR "Cancer, Ovary"[tiab] OR "Cancers, Ovary"[tiab] OR "Ovarian Cancer*"[tiab] OR "Cancer, Ovarian"[tiab] OR "Cancers, Ovarian"[tiab] OR "Cancer of Ovary"[tiab] OR "Cancer of the Ovary"[tiab]</p>	114

	<p>#5 "Testicular Neoplasms"[mh] OR "Testicular Neoplasm*"[tiab] OR "Neoplasm, Testicular"[tiab] OR "Testicular Tumor*"[tiab] OR "Neoplasms, Testis"[tiab] OR "Neoplasm, Testis"[tiab] OR "Testis Neoplasm*"[tiab] OR "Tumor, Testicular"[tiab] OR "Tumors, Testicular"[tiab] OR "Neoplasms, Testicular"[tiab] OR "Tumor of Rete Testis"[tiab] OR "Rete Testis Tumor*"[tiab] OR "Testis Tumor, Rete"[tiab] OR "Testis Tumors, Rete"[tiab] OR "Cancer of Testis"[tiab] OR "Testis Cancer*"[tiab] OR "Cancer, Testis"[tiab] OR "Cancers, Testis"[tiab] OR "Cancer of the Testes"[tiab] OR "Cancer of the Testis"[tiab] OR "Testicular Cancer*"[tiab] OR "Cancer, Testicular"[tiab] OR "Cancers, Testicular"[tiab]</p> <p>(#1 AND #2 AND #3) NOT (#4 OR #5)</p>	
Scopus	<p>#1 "Alkylating Agents" or "Agents, Alkylating" or "Alkylator" or "Alkylating Agent" or "Agent, Alkylating" or "Alkylators"</p> <p>#2 "Gonadal Disorders" or "Disorder, Gonadal" or "Disorders, Gonadal" or "Gonadal Disorder" or "Infertility" or "Sterility, Reproductive" or "Sterility" or "Reproductive Sterility" or "Subfertility" or "Sub-Fertility"</p> <p>#3 "Neoplasms" or "Neoplasia" or "Neoplasias" or "Neoplasm" or "Tumor" or "Tumors" or "Cancer" or "Cancers" or "Malignancy" or "Malignancies" or "Malignant Neoplasm" or "Malignant Neoplasms" or "Neoplasm, Malignant" or "Neoplasms, Malignant"</p> <p>#4 "Ovarian Neoplasms" or "Neoplasm, Ovarian" or "Ovarian Neoplasm" or "Neoplasm, Ovary" or "Neoplasms, Ovary" or "Ovary Neoplasm" or "Neoplasms, Ovarian" or "Ovary Cancer" or "Cancer, Ovary" or "Cancers, Ovary" or "Ovarian Cancer" or "Cancer, Ovarian" or "Cancers, Ovarian" or "Cancer of Ovary" or "Cancer of the Ovary"</p> <p>#5 "Testicular Neoplasms" or "Testicular Neoplasm" or "Testicular Tumor" or "Testis Neoplasm" or "Tumor of Rete Testis" or "Rete Testis Tumor" or "Cancer of Testis" or "Testis Cancer" or "Cancer of the Testes" or "Cancer of the Testis" or "Testicular Cancer"</p> <p>(#1 AND #2 AND #3) NOT (#4 OR#5)</p>	737
	Total	1034