



Servicio de Obstetricia y Ginecología

Hospital Universitario

Virgen de las Nieves

Granada

## **PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD FEMENINA**

*Cristina Félix Santamaría*

*11 Mayo del 2017*

### **INTRODUCCIÓN**

La preservación de la fertilidad es la aplicación de procedimientos médicos, quirúrgicos y de laboratorio para preservar la fertilidad de mujeres que estén en situación de riesgo de perderla antes del fin natural de su vida reproductiva.

### **INDICACIONES DE PRESERVACIÓN**

**Indicación no médica:** Preservación de la fertilidad electiva.

#### **Indicación médica**

- Paciente oncológica: constituye el principal grupo beneficiario.
- Enfermedades no oncológicas tributarias de tratamientos citotóxicos: lupus eritematoso, esclerodermia, artritis reumatoide...
- Patología ovárica benigna: tumores ováricos benignos, endometriosis...
- Oferectomía bilateral profiláctica en portadoras de la mutación BRCA.
- Riesgo de menopausia precoz: historia familiar, síndrome de Turner, enfermedades benignas autoinmunes, síndrome de X frágil...

## **PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD ELECTIVA**

La preservación de la fertilidad electiva se trata de una demanda en aumento en los centros de reproducción asistida; debido a la tendencia actual a retrasar la maternidad y el conocido riesgo de disminución de la capacidad reproductiva con los años.

La mujer nace con una dotación de ovocitos limitada que se va perdiendo con el tiempo; aumentando también las tasas de aneuploidías. Se estima que la capacidad de concebir comienza a disminuir desde los 32 años y con mayor rapidez a partir de los 37 años.

La edad es el mejor parámetro para conocer la reserva ovárica y el predictor más importante del éxito de una técnica de fertilización in vitro. En mujeres menores de 35 años se consiguen tasas de recién nacido vivo del 40%, mientras que a los 40 años tan sólo alcanzan el 11%.

No hay consenso a cerca de la edad recomendada para considerar la criopreservación de ovocitos. Según estudios de costo-efectividad, parece estar entre los 35-37 años; aunque sigue mejorando las tasas de recién nacidos hasta los 40 años.

Otro factor determinante del éxito de la técnica, es el número de ovocitos obtenidos. Se ha estimado que la cantidad de ovocitos óptima sería entre 8-10 ovocitos en metafase II.

Actualmente no existe suficiente evidencia para recomendar la criopreservación de ovocitos con el único propósito de luchar con el envejecimiento reproductivo. Hay que tener en cuenta, que esta técnica no garantiza un embarazo en el futuro y que muchas de las pacientes no llegarán a precisar sus ovocitos criopreservados.

Se necesitan más estudios para poder asesorar a las pacientes y así puedan tomar decisiones oportunas a cerca de su futuro reproductivo.

## **PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD POR CÁNCER**

Se debe informar a toda paciente joven con cáncer sobre la posibilidad de preservar su fertilidad antes de iniciar cualquier tratamiento sistémico gonadotóxico.

El 25 % de los casos de cáncer en mujeres aparecen en pacientes que no han cumplido sus deseos genésicos; siendo cada vez más frecuente por el retraso

de la maternidad y el aumento de la incidencia del cáncer en pacientes jóvenes.

Por otro lado, se ha conseguido un aumento de la supervivencia de las pacientes afectas por cáncer, que les permite plantearse un proyecto reproductivo.

Alrededor de un tercio de las pacientes expuestas a tratamientos oncológicos experimentarán fallo ovárico.

Actualmente hay un bajo número de pacientes potenciales que se someten a preservación de la fertilidad; por lo que se debe fomentar el conocimiento de su existencia entre profesionales y pacientes.

### **Gonadotoxicidad de los tratamientos oncológicos:**

- **Quimioterapia**

La quimioterapia puede producir una pérdida folicular irreversible.

La incidencia de fallo ovárico precoz depende de la edad de la paciente (>40 años se duplica el riesgo), esquema quimioterápico (los agentes alquilantes suponen más riesgo), dosis acumulada, duración y de la variabilidad individual.

- **Radioterapia**

En el ovario reduce el número de folículos primordiales, destruyendo el 50% de la población ovocitaria con dosis < 4 Gy. Otros factores determinantes de la susceptibilidad ovárica son la edad, el tiempo de exposición, la extensión, el tipo de radioterapia y el esquema de fraccionamiento.

Sobre el útero actúa disminuyendo su flujo vascular, la distensibilidad de las fibras musculares y afectando al endometrio. Su uso se relaciona con fallos de implantación embrionaria, pérdidas fetales precoces, aumento de la tasa de partos pretérmino y CIR.

- **Hormonoterapia**

El Tamoxifeno ha demostrado aumentar el riesgo de amenorrea en un 10-20%.

- **Trastuzumab**

No se dispone de información detallada a cerca de su toxicidad.

## TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Existen diferentes métodos de preservación de la fertilidad:

- Criopreservación de ovocitos
- Criopreservación embrionaria
- Ovariopexia
- Quimioprolifaxis
- Criopreservación de tejido ovárico
- Maduración in vitro de ovocitos
- Xenotrasplante
- Cirugía conservadora

## CRIOPRESERVACIÓN OVOCITOS O EMBRIONES

Ambas técnicas precisan una estimulación ovárica previa, por lo que sólo se debe realizar en pacientes con ciclos menstruales.

Como inconvenientes la estimulación puede suponer el retraso del inicio del tratamiento oncológico y el aumento de las concentraciones de estrógenos en tumores hormonodependientes. Actualmente se dispone de protocolos de estimulación precoz con los que se puede realizar un ciclo en 2 semanas, sin aumentar los niveles de estrógenos.

### Protocolo de estimulación ovárica

El más usado en estas pacientes es el protocolo con antagonistas de la GnRH.

Los antagonistas inhiben de forma inmediata la liberación hipofisaria de FSH y LH, permitiendo el comienzo precoz de la estimulación ovárica independientemente del momento del ciclo ovárico.

- Si existe ya un folículo preovulatorio, se intenta la captación del ovocito y se inicia tratamiento diario con antagonista de la GnRH.
- Si la paciente se encuentra en fase lútea, también se administran dosis diarias de antagonistas de la GnRH.
- En ambos casos una vez conseguidos niveles de estradiol inferiores a 50 pg/ml, se puede comenzar la estimulación con gonadotropinas. El antagonista se volverá a usar en presencia de un folículo dominante de 12-14 mm para prevenir el pico de LH.

En estos casos, no es necesaria una menstruación previa al inicio de la estimulación ovárica puesto que no habrá transferencia de embriones en ese ciclo.

#### Protocolo de estimulación en pacientes con cáncer hormonodependiente.

Durante la estimulación ovárica, existe un riesgo potencial de que los niveles suprafisiológicos de estradiol promuevan el crecimiento de tumores sensibles a estrógenos.

La estimulación con inhibidores de la aromatasas (Letrozol) reduce notablemente las concentraciones de estrógenos; obteniéndose valores cercanos a los observados en un ciclo natural (<500 pg/ml) sin afectar al redimiento ovocitario y embrionario.

La dosis de inicio del Letrozol oscila entre 2.5-5 mg/día manteniéndose durante toda la estimulación ovárica, incluso hasta después de la punción, si persisten niveles de estradiol por encima de 500 pg/ml.

Hay protocolos de estimulación con Tamoxifeno, con acción anti-estrogénica sobre el tejido mamario. Puede administrarse sólo a dosis de 20-60 mg/día desde el día 2º-5º de ciclo, o bien en combinación con dosis bajas de gonadotropinas en un ciclo de análogo largo. Sin embargo, la estimulación combinada de Letrozol y gonadotropinas es preferible por presentar mejores resultados.

La estimulación controlada no altera las tasas de supervivencia de estas pacientes, ni se ha relacionado con anomalías congénitas.

La inducción de la ovulación con agonistas de la GnRH en un protocolo con antagonistas parece la opción más recomendable. Así se reduce el riesgo de síndrome de hiperestimulación y ofrece la posibilidad de realizar ciclos consecutivos al acortar la fase lútea.

### **Criopreservación embrionaria**

Es un procedimiento con gran experiencia, eficacia y seguridad demostrada.

Actualmente se realiza la congelación mediante vitrificación, obteniendo resultados comparables a la transferencia de embriones en fresco. Las tasas de gestación y parto se sitúan en el 40% por transferencia de embriones criopreservados.

Las limitaciones de esta alternativa son:

- Necesidad de estimulación ovárica.

- Necesidad de gametos masculinos.
- Sólo se puede realizar en mayores de edad.
- Problemas éticos por acumulación de embriones con un futuro incierto

Actualmente, no se considera una buena práctica médica como medio de preservación de la fertilidad y debe limitarse a situaciones excepcionales.

### **Criopreservación de ovocitos**

Se trata de una técnica más reciente que la criopreservación de embriones, pero que ha demostrado buenos resultados, seguridad y eficacia.

Consiste en la vitrificación de ovocitos maduros en metafase II tras la estimulación ovárica con gonadotropinas.

Las tasas de supervivencia tras desvitrificación, fecundación y gestación son similares a las de los ovocitos frescos; con tasas de gestación por transferencia del 40-45%. Además, no se han observado más aneuploidías en los recién nacidos de ovocitos congelados que en el resto de la población general.

La media de ovocitos obtenidos en ciclos de estimulación de pacientes oncológicas es de 10 aproximadamente. Se estima que con 8 a 12 ovocitos en metafase II existe un 59% de posibilidades de gestación.

Como ventajas esta técnica no precisa gametos masculinos y evita la formación de embriones.

Actualmente se trata de la técnica de elección frente a la vitrificación de embriones, especialmente en las pacientes oncológicas.

### **OVARIOPEXIA**

En las pacientes que van a recibir radioterapia pélvica, se puede optar por la ovariopexia; que consiste en una cirugía para trasladar los ovarios fuera del campo de radiación.

Su seguridad y eficacia han sido demostradas en pacientes afectadas de linfoma de Hodgkin; aunque las tasas de éxito observadas son muy variables.

Las posibles complicaciones de la técnica son: lesiones vasculares, infarto de la trompa de Falopio, formación de quistes ováricos o adherencias.

Las principales ventajas la posibilidad de usarlo en prepúberes y permitir el inicio de la radioterapia justo después de la intervención.

## QUIMIOPROFILAXIS

El uso de agonistas de la GnRH pretende disminuir los efectos tóxicos de la quimioterapia mediante la inhibición de la foliculogénesis. Sin embargo existen resultados contradictorios sobre su eficacia y se cree que podría disminuir el efecto de la quimioterapia en los cánceres hormonodependientes.

No debe usarse como primera opción; su uso debería realizarse dentro de programas de investigación.

## CRIOPRESERVACIÓN DE TEJIDO OVÁRICO

Es una nueva técnica que ha demostrado resultados prometedores, pero todavía se encuentra dentro de las líneas de investigación.

Como ventajas destacan:

- No precisa estimulación, ni difiere el tratamiento.
- No precisa pareja.
- Se puede realizar en prepúberes.
- Restaura la función endocrina del tejido ovárico tras el reimplante
- Compatible con las otras técnicas, potenciando así las posibilidades de preservación de la fertilidad.

Como inconvenientes presenta:

- Necesidad de intervención quirúrgica.
- Riesgo teórico de reinserción de células tumorales.

Consiste en la resección de la cortical ovárica mediante laparoscopia o durante la cirugía del tumor abdominal. De forma inmediata se procede a la criopreservación, mandando a su vez un fragmento al patólogo para descartar afectación tumoral. Dado que la penetrabilidad de los agentes crioprotectores no va más allá de 1-2 mm, se recurre a la laminación del tejido a conservar. Consecuentemente, tan sólo el 50% de la población de folículos primordiales sobrevivirá.

Una vez que la paciente supere el proceso neoplásico y si se halla en una situación de fallo ovárico prematuro, puede disponer de su tejido para que se realice el reimplante.

Tras el reimplante se ha constatado la recuperación de la función endocrina ovárica a partir de los 3-5 meses, aunque con una duración limitada que oscila entre 4-5 años. Por este motivo, el autotrasplante debería realizarse a partir del momento que la paciente desee gestación.

El número de gestaciones obtenidas hasta ahora es todavía limitado. Algunas de las gestaciones se han conseguido de forma espontánea con los trasplantes ortotópicos; sin embargo, la propuesta más actual es realizar una estimulación suave + antagonistas de la GnRH a partir del momento en el que se objetive la recuperación funcional del implante.

### **MADURACIÓN OVOCITARIA IN VITRO**

Se trata de una técnica experimental, que consiste en madurar los ovocitos inmaduros obtenidos mediante punción ovárica o a partir de muestras de tejido ovárico.

Las ventajas de esta técnica:

- No precisa estimulación ovárica previa.
- Se puede usar en niñas prepúber.
- Puede usarse como una técnica adicional.

Los problemas de la técnica:

- Se asocia a una tasa elevada de aborto.
- Posible aumento de alteraciones genéticas.
- Sólo se ha conseguido la maduración final de ovocitos en profase I.

### **XENOTRASPLANTE OVÁRICO**

Técnica experimental que trata de conseguir la maduración folicular in vivo, por medio de xenoimplantes ováricos humanos en ratones no inmunocompetentes.

Como principales inconvenientes existe riesgo de contaminación viral y el posible rechazo psicológico de las pacientes.

### **CIRUGÍA CONSERVADORA**

La cirugía conservadora del aparato genital se debe considerar en aquellas pacientes jóvenes con deseos reproductivos, siempre que el tratamiento correcto de la enfermedad lo permita.

Desde el punto de vista oncológico se ha demostrado la seguridad de los tratamientos conservadores.

### **Cáncer de cérvix**

En el estadio de la FIGO IA1 sin afectación del espacio linfovascular, en caso de deseo reproductivo, se puede realizar una conización con márgenes libres y seguimiento posterior.

En los estadios de la FIGO IA2, IB1 y IIA1, en pacientes menores de 40 años con deseo de preservación de la fertilidad, se puede plantear una traquelectomía. La traquelectomía consiste en la exéresis quirúrgica del cérvix por debajo de la arteria uterina.

La curación de la enfermedad con el manejo conservador es comparable a procedimientos convencionales. Su principal complicación es el aumento de partos prematuros.

### **Cáncer de endometrio**

El diagnóstico de un cáncer de endometrio en edad reproductiva es un problema cada vez más frecuente ante el retraso en la edad de la primera gestación en el mundo occidental. Un 5-6% de pacientes con cáncer de endometrio se diagnosticarán entre los 35-44 años.

Sólo se ofertará la opción de tratamiento conservador a pacientes con adenocarcinoma endometrial grado 1 sin sospecha de infiltración miometrial y que muestren un fuerte deseo genésico. Estas pacientes deben aceptar los riesgos de la preservación uterina y cumplir un seguimiento estrecho.

Hay que realizar múltiples biopsias histeroscópicas o legrado de toda la cavidad previo al inicio del tratamiento, lo que permite un mejor estudio histopatológico del tumor y la disminución de la mayor parte del volumen tumoral.

Como tratamiento conservador, se recomienda el uso de progestágenos orales de forma continuada; bien el acetato de megestrol (AM) o el acetato de medroxiprogesterona (AMP).

La dosis óptima no está definida, pero se han propuesto dosis de entre 10-400 mg/día de AM y 60-1800 mg/día de AMP. Se puede comenzar el tratamiento con dosis de 250 mg/día de AMP y si no presenta respuesta en la revisión trimestral aumentar la dosis progresivamente.

Otras opciones actualmente en estudio, con buenos resultados en series cortas, son el uso de dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, asociado o no a progestágenos orales o análogos del GnRH.

Se recomienda un seguimiento trimestral con biopsia endometrial y ecografía.

- Si a los 9 meses de tratamiento persiste la enfermedad, se recomienda finalizar el tratamiento médico y ofertar tratamiento quirúrgico. En casos seleccionados se puede prolongar el tratamiento hasta 12 meses.
- En pacientes con respuesta completa a la espera de gestación se recomienda seguimiento intensivo.

- En pacientes respondedoras que no vayan a buscar gestación inmediata, se recomienda la colocación de DIU liberador de levonorgestrel o progestágenos orales continuos a bajas dosis.

La respuesta completa al tratamiento se alcanza en alrededor del 75% de los casos. La progresión de la enfermedad incluso en pacientes que no responden a tratamiento es infrecuente. La tasa de recidivas alcanza el 40-45% de los casos, pero suele ser en forma de lesiones de bajo grado limitadas a endometrio.

Se recomienda realizar tratamiento quirúrgico:

- Una vez completado o desestimado el deseo genésico.
- En caso de persistencia de la enfermedad tras 9-12 meses de tratamiento.
- En caso de recidiva durante el seguimiento.

### **Cáncer de ovario**

En pacientes con deseo reproductivo y tumores de ovario en estadio IA y IB de la FIGO de bajo grado histológico es aceptable plantear un cirugía conservadora.

- **Tumor de ovario borderline**

En estadios IA y IB bien diferenciados se puede considerar la salpingo-ooforectomía / quistectomía uni o bilateral; acompañada de una estadificación completa sin necesidad de linfadenectomía.

Tras un tratamiento conservador las pacientes precisan un seguimiento, ya que tienen más riesgo de recidiva.

Los tumores borderline serosos pueden recidivar en mujeres < 40 años en el tejido ovárico residual ipsilateral y no suelen progresar a carcinoma. Mientras que en las pacientes > 40 años, son más frecuentes las recidivas en el peritoneo en forma de implantes invasivos.

Los tumores borderline mucinosos recidivan menos frecuentemente que los serosos, pero cuando recidivan lo hacen frecuentemente como carcinomas invasivos.

Por tanto, en algunos casos puede ser conveniente completar la cirugía después de finalizar el deseo genésico.

- **Tumores epiteliales malignos IA o IB bien diferenciados**

Se puede realizar un tratamiento conservador en estos casos, sin necesidad de quimioterapia. Se recomienda un seguimiento estricto y búsqueda de gestación con premura; completando el tratamiento quirúrgico al cumplir el deseo genésico.

## **PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN PORTADORAS DEL GEN BRCA**

Estas pacientes pueden precisar la preservación de la fertilidad tras el diagnóstico de cáncer de mama o antes de realizarse una anexectomía bilateral profiláctica.

Los tratamientos de fertilidad no incrementan el riesgo de desarrollar cáncer en este grupo de pacientes. Aunque sí se ha observado una menor respuesta a la estimulación ovárica, relacionada con una deficiente reserva folicular.

El diagnóstico genético preimplantacional es factible en estos casos.

## **LÍMITES DE LA PRESERVACIÓN**

La paciente debe cumplir unos requisitos para poder realizar técnicas de preservación de la fertilidad:

- Reserva ovárica suficiente
- Estado físico y mental adecuado.
- No contraindicación por parte del oncólogo
- No presentar mal pronóstico ni enfermedad metastásica inicial.
- No exposición previa a quimioterapia; ya que reduciría el rendimiento de las técnicas de reproducción asistida, la calidad de los ovocitos y podría suponer un riesgo en términos de seguridad para la descendencia.
- Edad de la paciente menor a 40 años.

## **Límites del SAS:**

En la sanidad pública existen algunos requisitos adicionales:

- Se puede realizar en mujeres con posible riesgo de pérdida de su capacidad reproductiva asociada a exposición a tratamientos gametotóxicos o a procesos patológicos con riesgo acreditado de fallo ovárico prematuro.

No se puede realizar si presenta:

- Evidencia de mala reserva ovárica.
- Tratamiento gonadotóxico ya iniciado.
- Situaciones clínicas que desaconsejen la hiperestimulación o que orienten a otras opciones terapéuticas.
- Mujer menor de 16 años o sin menarquía.
- Contraindicación ginecológica u oncológica para realizar tratamiento.
- Imposibilidad de exploración ginecológica. Ovarios inaccesibles.
- Enfermedad genética hereditaria.
- Enfermedades infecciosas activas VHB, VHC, VIH.
- Ausencia de informe de facultativo responsable justificando la inclusión en el programa de preservación de la fertilidad.
- 40 años cumplidos o hijos previos sanos con la pareja actual.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Técnicas de preservación de la fertilidad. Guías de Práctica Clínica SEF-SEGO. 2015.
2. Gunnala V, Schattman G. Oocyte vitrification for elective fertility preservation: the past, present, and future. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017; 29: 59-63.
3. Cobo A, García-Velasco J, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril.* 2016; 105: 755 -64.
4. Alonso Zafra J, Aurell Ballesteros R, Callejo Olmos J, Fábregas Xaudaró R, Llunch Hernández A, Marqués Soler L, et al. Documento de recomendaciones para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama. Sociedad Española de Fertilidad. Barcelona: 2014.
5. Preservación de la fertilidad en la paciente con cáncer de mama. Documentos de consenso de la SEGO. Madrid: 2014.
6. Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino 2013. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2013.

7. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Febrero 2016
8. Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
9. Matorras R, Hernández J. Preservación de la fertilidad en la paciente ginecológica. En: Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid: 2007. 437-446.
10. Fábregas Xaudaró R. Preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama. Programa Oficial de Actualización Profesional para Ginecólogos y Obstetras. PROAGO. 2013.
11. Rubio Rubio JM. Situaciones especiales en reproducción asistida: cáncer y reproducción. Criopreservación de tejido ovárico. Programa Oficial de Actualización Profesional para Ginecólogos y Obstetras. PROAGO. 2013.
12. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Protocolo: Preservación de la fertilidad femenina. Protocolos Obstetricia HVN. 2010.
13. Servicio Andaluz de Salud. Guía de reproducción humana asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. 2016; 39-40.
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pregnancy and Breast Cancer. RCOG Green-top Guideline No.12. 2011:6-11.

15. Sociedad Española de Fertilidad. Preservación de la fertilidad. En: Manual de Buena Práctica Clínica en Reproducción Asistida. 2016: 117-131.
  
16. Matorras R, Hernández J. Preservación de la fertilidad de la paciente oncológica. En: Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid: 2007. 449-466.