

Criopreservación de ovocitos, tejido ovárico y maduración *in vitro*

Carlos Sueldo

UBA médico 1970

Residencia gineco obstetricia 1971-1976 Ob-Gyn Dept Chicago Medical School

Fellowship en Medicina Reproductiva, University of Southern California Los Angeles

Director División de Medicina Reproductiva y IVF Program , Univ California San Francisco-Fresno.

Clinical Professor Obstetricia-Ginecología, Univ California San Francisco-Fresno

Cursos y Congresos internacionales de medicina reproductiva

Trabajos de investigación publicados en peer review journals internacionales

Reproducción 2009; 24:88-90

Datos a tener a en cuenta

- En EE.UU. 8% de cáncer invasor en mujeres ocurre antes de los 40 años.
- 25% de los 220.000 nuevos casos de cáncer de mama serán diagnosticados en mujeres premenopáusicas.
- En mujeres menores de 40 años el cáncer más común es el de mama, luego cervix uterino, linfoma no Hodgkin y leucemia.

- La sobrevivencia a los 5 años es mayor al 80% en la infancia para leucemia y 75 % para Hodgkin.

Surge el interrogante sobre si las pacientes que sobreviven al cáncer deben embarazarse, ya que si la causa fue un factor genético, podría transmitirse a la descendencia. Por otra parte, existe preocupación por la recurrencia de la enfermedad y el estado emocional que condiciona la adecuada elección de las alternativas existentes.

Tratamiento del cáncer

Los efectos del tratamiento dependen del tipo de cáncer, estadio y edad del paciente.

Quimioterapia

Las mujeres que recibieron tratamiento antes de los 30 años tendrían mejores oportunidades en cuanto a lograr el embarazo. La toxicidad se ejerce por la acción deletérea sobre células de la granulosa y ovocitos, injuria en los vasos sanguíneos y por la fibrosis sobre la corteza ovárica.

El riesgo en la descendencia no está incrementado si la concepción ocurre 6 meses post-quimioterapia.

Radioterapia

En este caso el efecto también depende de la edad, dosis e intensidad de la radiación. La radiación sobre cuerpo uterino podría aumentar el riesgo de aborto o parto prematuro.

Transplante de médula ósea

Las pacientes jóvenes en edad reproductiva que recibieron quimioterapia y/o radioterapia total corporal previa al transplante de médula ósea, representan un grupo singular de sobrevivientes al cáncer.

Cirugía

En caso de histerectomía total abdominal con salpingo-ooforectomía bilateral, no existe la posibilidad de lograr embarazo. En casos seleccionados de carcinoma ovárico o cervical, es posible preservar la fertilidad. Además, en caso de complicaciones postoperatorias, puede afectarse la posibilidad de concepción natural o asistida.

Procedimientos

- Criopreservación embrionaria.
- Transposición ovárica.
- Supresión ovárica.
- Criopreservación ovocitaria (Maduración *in vitro*).
- Criopreservación de tejido ovárico + transplante.
- Ovodonación y alquiler de útero.

Criopreservación embrionaria

Tasa de sobrevida embrionaria: 35-90%.

Tasa de implantación: 8-30 % por embrión.

Tasa de embarazo (luego de varias transferencias de congelados) acumulativa: 50-60% (Son; HR 2003).

Transposición ovárica

Se trata de situar a los ovarios por fuera del campo de irradiación en pacientes que desean evitar altas dosis de quimioterapia. Si bien la cirugía protege a la gónada de la irradiación, existe el riesgo de dañar las estructuras vasculares o la torsión del ovario. Además, las gónadas pueden verse afectadas al recibir irradiación "periférica".

Supresión ovárica

En el año 2001 Blumenfeld planteó el uso de agonistas GHRh (de depósito) para protección del capital folicular, aunque su uso es controvertido.

Mecanismos de acción propuestos por Blumenfeld:

1. El estado hipogonadotrófico disminuiría el pasaje de los folículos primordiales a un estadio de mayor diferenciación más sensible al efecto tóxico de la quimioterapia.
2. El estado hipoestrogénico disminuiría la perfusión ovárica.
3. El agonista GNRH podría regular en más (regulación en forma creciente) una molécula intragonadal antiapoptótica (esfingosina 1- fosfato).

Si la mujer tiene pareja y el tiempo lo permite, podría someterse a hiperestimulación ovárica y criopreservar embriones.

En el caso de mujeres premenáuricas o si el tiempo apremia, podría proponerse maduración *in vitro* de ovocitos inmaduros seguido de criopreservación.

Hiperestimulación ovárica previa a la aspiración folicular

En el caso de tumores estrógeno-dependiente (mama, endometrio), se propone el uso de inhibidores de la aromatasa (letrozole) para reducir la exposición estrogénica y atenuar los riesgos potenciales de altos niveles hormonales, según el protocolo descrito por Oktay y col.

Criopreservación de ovocitos

Esta técnica es aún experimental (según la

ASRM 2007), sin embargo, existe amplia experiencia clínica alrededor del mundo.

Informes aislados reportan similares resultados con el uso de huevos maduros congelados que con ciclos de FIV frescos (Ciclos de FIV con ovos congelados muestran tasas de embarazo clínico similar a pacientes de FIV con ovos frescos propios).

Existen alrededor de 500 neonatos obtenidos mediante la criopreservación de ovocitos maduros.

La serie más grande proviene de Bologna (123 neonatos), con solamente 2 malformaciones. La mayoría de los nacimientos son únicos o mellizos (Borini, ASRM, 2007).

Maduración *in vitro* y subsiguiente criopreservación

Existe limitada experiencia en humanos que muestra una baja tasa de éxitos (embarazo clínico de 20 % o menos) comparada con la criopreservación de ovocitos maduros.

Fue utilizada en pacientes premenárquicas con cáncer (Tumor de Wilms, sarcoma de Ewing), aunque ninguno de los ovocitos congelados fue descongelado aún (Revel 2007).

Indicaciones de cirugía conservadora

- Tumores ováricos *borderline*, con bajo potencial de malignidad, tumores de células germinales, o de células del estroma (De Cherney 2005).

- Cáncer cervical en estadio temprano tratado con traquelectomía vaginal radical y linfadenectomía pélvica laparoscópica (Carter 2003, Abu Rustum 2007).

Criopreservación de tejido ovárico

Oktay y col, en FS 1997 y NEJM 2000 presentan datos sobre esta técnica con posterior trasplante.

Se realiza la remoción del tejido por cirugía laparoscópica y se congela. Luego se descongela y se realiza trasplante ya sea ortotópico o heterotópico.

La literatura describe 4 nacidos vivos (Donnez 2004, Meirow 2005, Demeestere 2007, Rosenthal 2007, todos en Europa).

Oktay, luego de una década, describe su experiencia con esta técnica en 55 casos de mujeres jóvenes portadoras de cáncer de mama, Hodgkin, leucemias, etc. En todos los casos se realizó ooforectomía unilateral, 3 pacientes recibieron trasplante ortotópico y 2 heterotópico, sin lograr embarazo.

Se concluye que la técnica de criopreservación de tejido ovárico es todavía experimental. Su eficacia y seguridad necesitan mayor confirmación (ASRM 2007).