

Preservación de la fertilidad

Reproducción 2017;32:34-39

Integrantes de la mesa

Romina Pesce (Coordinadora)

Matías Marconi (Secretario)

Claudia Vélez

Guillermo Marconi

Demián Glujovsky

Mariano Baronio

Andrea Coscia

Introducción

Podríamos definir la preservación de la fertilidad (PF) como la aplicación de estrategias médicas y de laboratorio con la finalidad de preservar la descendencia genética parental en adultos o niños en riesgo de esterilidad.

Es un acto médico de prevención y protección de la futura fertilidad.

Aborda la problemática fisiológica y patológica de la fertilidad humana en riesgo¹ y es el resultado integrado del desarrollo de la criotecnología, de técnicas de reproducción y asistencia de poblaciones susceptibles, como el número cada vez mayor de pacientes sobrevivientes a terapias y enfermedades oncológicas.

La PF tendría los siguientes ejes de aplicación:¹

- Pacientes en riesgo esterilizante gonadal (cirugías, quimioterapia, radioterapia, etc).
- Maternidad diferida (razón social de PF).
- Como complemento a la práctica habitual en reproducción asistida.
- Investigación: líneas *StemCells*, MIV.

La siguiente guía tiene como objetivo orientar al especialista en la aplicación clínica de las opciones disponibles hoy en preservación en pacientes de riesgo.

¿Por qué preservar? Fundamentos

1) Disminución fecundabilidad fisiológica:

Estudios epidemiológicos y estudios demográficos muestran que la fecundabilidad en la mujer disminuye conforme la edad avanza.²

La fertilidad de la mujer comienza a declinar a mediados de la década de los 30 años, siendo notorio y marcado su descenso luego de los 37-38 años, expresando una disfunción del ovario con los años.

El “*ovarian aging*” o el envejecimiento ovárico fisiológico se caracteriza por una pérdida progresiva del *pool* finito de folículos primordiales, acortando el período reproductivo de la mujer y finalizando en la menopausia; junto con una pérdida progresiva de la calidad ovocitaria, que determina mayor riesgo de aneuploidías embrionarias y mayor número de abortos.³

Las técnicas de reproducción asistida han logrado en estos años aumentar la tasa de fecundidad por pareja subfétil/infértil; sin embargo, la aplicación de nuevas tecnologías no han podido revertir la disminución de la fertilidad en la mujer.⁴

Es la edad por sí sola un factor con efecto sobre la fertilidad y actualmente es el principal motivo

de preservación de fertilidad conocido como de “causa social” o por “razones no-médicas”.⁵

El especialista debe reconocer a la edad como factor de riesgo independiente sobre la pérdida de la fertilidad; realizar un consejo clínico temprano y actuar de manera preventiva en la práctica ginecológica.⁶

Existen condiciones genéticas con predisposición a falla gonadal temprana con depleción acelerada de la reserva ovárica que merecen reflexiones sobre el beneficio de una acción preventiva de resguardo de su fertilidad.

2) *Riesgo gonadal iatrogénico.*

Los pacientes que padecen enfermedades oncológicas y son tratados con drogas quimioterápicas y/o radioterapia, se encuentran con un riesgo elevado de padecer insuficiencia ovárica temprana y menopausia precoz como resultado de la acción tóxica sobre los folículos primordiales del ovario, la depleción masiva de folículos primordiales, fibrosis del estroma e injuria de su delicada trama vascular. Enfermedades benignas que requieren de este tipo de drogas, también se exponen al mismo riesgo.

El daño gonadal de la quimioterapia no es un fenómeno “todo o nada” y clínicamente puede manifestarse en forma aguda (de inmediato a la aplicación de la droga) o en forma de fallo gonadal crónico, con cese precoz de su función, acortando su ventana reproductiva y anticipando la menopausia.⁷

La magnitud del daño gonadal depende de: 1) el tipo de fármaco utilizado y posible combinación de drogas, 2) la dosis acumulada y total recibida del mismo, junto con 3) la edad de la paciente al momento del tratamiento.

Los agentes quimioterápicos se clasifican según su grado de gonadotoxicidad y actúan sobre distintos momentos del desarrollo folicular: agentes alquilantes como la ciclofosfamida e inhibidores de la topoisomerasa como la doxorubicina, inducen a una acelerada apoptosis de los folículos primordiales, dañando la reserva ovárica y acortando el período fértil de la mujer.

En tratamientos que requieren de radioterapia,

las radiaciones pueden afectar el eje hipotálamo-hipofisario, al útero y a los ovarios.

La ausencia de función hormonal por afección del eje deberá ser sustituida en forma exógena, sin embargo, la acción letal sobre el ovocito en el ovario será irreversible.

La radiación sobre el campo uterino puede, con dosis entre los 14 y 30 GY, afectar la vascularización profunda uterina y la elasticidad miometrial, y clínicamente asociarse fallas de implantación, aborto temprano y parto pretérmino.

El desarrollo contingente de la falla ovárica dependerá de: edad de la paciente (sinónimo de número disponible de folículos primordiales y capital folicular) al momento del tratamiento, dosis total de irradiación recibida, fraccionamiento de las dosis recibidas, y/o presencia de quimioterapia adyuvante.

El ovocito humano es sensible a la radiación con una dosis letal 50 estimada de <2 Gy (LD50<2Gy). Se interpreta que, a esta dosis de radiación, se produciría la destrucción de al menos el 50% de los folículos primordiales del ovario. Como ejemplo, referimos que aquellas niñas que recibieron durante su infancia tratamiento radiante abdominal (20-30 gy) padecen de falla ovárica permanente en un 97% de los casos, con ausencia de desarrollo puberal posterior.⁸

La posibilidad de una trasposición quirúrgica de los ovarios, alejándolos del campo de irradiación, se considera una medida eficiente y recomendable.

¿A quiénes ofrecer preservación de fertilidad?

Indicaciones

Los grupos de pacientes que se beneficiarían con estrategias de preservación incluyen pacientes oncológicos (adultos y niños), pacientes que se preparan para trasplante de médula ósea, pacientes con enfermedades autoinmunes y necesidad de tratamientos con quimioterápicos, pacientes con cirugías recurrentes de ovario (endometriosis, tumores *borderline*), aquellos que padecen defectos genéticos, hasta pacientes que deseen diferir su maternidad por causas no médicas; también finalmente como complemento de técnicas de reproducción asistida (Tabla 1).

Tabla 1.**Patología oncológica:**

- Niños y adolescentes
- Adultos jóvenes

Patología no oncológica:

- Enfermedades autoinmunes
- LES con o sin SAF
- Enf. Wegener
- Nefropatías, etc
- Riesgo de FOP
- Mosaicismos Turner
- Cx repetitivas en ovario. Patología benigna del ovario (EDT, teratoma, otros)
- Post-quimioterapia

Indicación No Médica. Causa social

- Maternidad diferida

Complemento de ART

- Resguardo de óvulos excedentes o imposibilitados de fecundarse

Pacientes con patología oncológica:

La oncofertilidad constituye una subespecialidad, de manejo interdisciplinario compuesto por especialistas (como oncólogos, pediatras, ginecólogos, psicólogos y genetistas), cuyo objetivo es aplicar estrategias de PF en pacientes oncológicos.

Actualmente, los avances en los tratamientos oncológicos, han mejorado las tasas de supervivencia y curación de la enfermedad oncológica.

La prevención y asistencia de la posible infertilidad como secuela del tratamiento forma parte de la calidad de vida de la paciente.

El médico especialista que trata pacientes jóvenes con cáncer u otras condiciones no malignas, debe conocer e informar los efectos adversos de los tratamientos sobre la fertilidad del paciente, y además, las opciones para minimizar dichos efectos esterilizantes.

El manejo interdisciplinario de la oncofertilidad debe:⁹

- Establecer riesgo individual de cada tratamiento en cada paciente para ofrecer mejor medida de cuidado. Se deberá tener presente el tipo tumoral y estadio de la enfermedad, edad del paciente, urgencia de inicio del tratamiento oncológico, pronóstico global tipo y dosis de quimioterapia y radioterapia.

- Derivar tempranamente al especialista en reproducción a través de un manejo coordinado en equipo.
- Garantizar el acceso a técnicas disponibles y validadas como criopreservación de ovocitos o embriones.
- Enmarcar la propuesta de preservación dentro de los plazos del tratamiento de curación oncológico.
- Evitar dañar o complicar: ante la estimulación ovárica, conocer el riesgo tromboembólico, minimizar posible SHEO, infección pélvica o sangrado, conocer situación hematológica (trombocitopenias/plaquetopenias/leucopenias, defectos en la coagulación, etc).
- Asesorar sobre otras estrategias alternativas: donación de gametas, adopción.
- Facilitar circuito administrativo y trato con financiadores potenciales del tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2.**Diagnóstico. Triage inicial**

- Internación /Diagnóstico enfermedad
- Consulta con oncólogo
- Estadificación /Programación de Tipo y tiempo de tratamientos.
- Derivación especialista en fertilidad

Evaluación Médica integrada

- Consulta con Equipo de fertilidad. Coordinación con oncólogo. Evaluación integral
- Asistencia psicológica paciente/ padres
- Discutir y decidir qué estrategia de PF es más apropiada
- Planteo de otras alternativas reproductivas (OD ó adopción)

Tratamiento más adecuado al paciente

- Estrategia adecuada de preservación enmarcada en tratamiento guía con fin curativo.
- Personal entrenado para asesoramiento y consentimientos
- Circuito de cobertura por OS según ley.

Indicaciones por razones no médicas - Causa social:

Desde el 2013 la criopreservación de ovocitos deja de ser experimental y se acepta como técnica validada en pacientes de riesgo.

La indicación clínica del congelamiento de ovocitos por causa social se fundamenta en la autonomía reproductiva de la mujer y la ventaja que

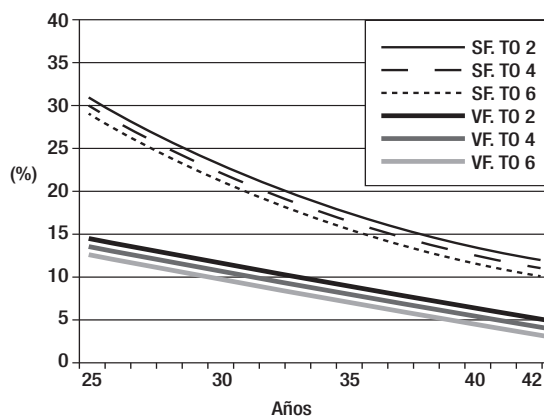
ofrece el resguardo de los ovocitos principalmente ante el avance de la edad.

Sin embargo, esta indicación debe proponerse con cuidado: el especialista debe conocer que aún faltan datos sobre la seguridad, así como análisis de costo-efectividad del procedimiento para su aplicación a gran escala en este subgrupo de pacientes

Asesoramiento ante criopreservación de causa social. Características:

- Edad: Los mejores resultados se observarán probablemente en mujeres jóvenes. Es difícil el punto de corte. Se sugiere ofrecer preferentemente a mujeres menores de 38 años,⁶ y en un futuro, realizar transferencia embrionaria en menores de 50 años.
- Educación: Aún la sociedad y la comunidad médica no entiende la preservación de fertilidad como medicina preventiva.⁵
- Limitaciones económicas: Al identificarse como “causa no médica”, en general, queda excluido de la cobertura del sistema de salud o por financiadores. No se considera una acción preventiva y la cobertura del tratamiento se realiza en forma particular.
- Difícil de establecer un número de ovocitos a congelar:
 - A través de un modelo predictivo, un trabajo trató de predecir la tasa de embarazo y sobre todo la tasa de recién nacido vivo, incorporando datos individuales de pacientes como la edad, el número de ovocitos congelados y descongelados al modelo de análisis.¹⁰
 - De esta forma, podríamos aproximarnos a un número necesario de ovocitos a resguardar en cada caso. Según este modelo, a modo de ejemplo, una mujer de 30 ó 35 años, tendría una tasa esperada de RNV de 24,1% y 18,1% respectivamente por cada 6 óvulos desvitrificados (Figura 1).
 - Se recomienda en general un mínimo de 10 a 12 ovocitos para congelar y estrategia de “banking”, cuando las respuestas a los estímulos no son numerosas.
 - Asesorar sobre mejor estrategia para lograr embarazo.

Figura 1. Probabilidad específica de edad de nacidos vivos en número de ovocitos descongelados.



- Ser realista con las expectativas. No presentar la criopreservación de ovocitos como “garantía” de maternidad futura.
- Realizar un seguimiento sobre la seguridad a largo plazo de los niños nacidos por óvulos descongelados.

¿Cuáles son las estrategias disponibles hoy en preservación de la fertilidad?

A continuación se describen las características de las prácticas habituales en preservación (Tabla 3).

Tabla 3.

Técnica establecida. Primera Opción Pacientes CON tiempo, con o sin pareja

- Criopreservación de embriones
- Criopreservación de ovocitos
- Cirugía con criterio de preservación:
 - Ooforectomía unilateral.
 - Traquelectomía
 - Trasposición ovárica

Técnica Experimental / Eficaz. Primera Opción pacientes SIN tiempo

- Criopreservación de tejido ovárico
- MIV

Técnicas aún NO comprobadas. Experimentales/ Complementarias. Definir población beneficiaria

- Análogos de GnRh
- Agentes antiapoptóticos
- Inhibidores de activación folicular (AS 101)
- Factores de crecimiento de colonias
- Talidomida

Criopreservación de embriones. Características:

- En reproducción se considera a la criopreservación de embriones como una práctica habitual que ha atesorado desde hace años mucha experiencia en su eficiencia, resultados y seguridad.
- La congelación de embriones requiere de un tratamiento de alta complejidad. No resulta una primera opción en niñas pre-púberes, adolescentes o en muchas mujeres solas. Tampoco en pacientes con urgencia de comenzar el tratamiento oncológico ya que requiere de entre 10 y 15 días.
- Como limitante muchas veces existe un cuestionamiento ético-legal de criopreservación de embriones, sobre todo si el paciente muere.

Criopreservación de ovocitos. Características:

- Actualmente la criopreservación de ovocitos dejó de considerarse experimental (ASRM 2013) y constituye una práctica habitual en reproducción asistida.
- La técnica se reconoce eficaz, ya que las tasas de embarazo y RNV en óvulos descongelados son similares a los frescos en pacientes jóvenes.
- Si bien aún contamos con escasos reportes de embarazo y recién nacidos vivos de pacientes oncológicas que utilizaron sus óvulos congelados, es la estrategia de elección en la gran mayoría de los casos.
- Se puede ofrecer desde pacientes post-menárquicas hasta una edad teórica límite donde la estrategia aún se considera efectiva. El límite superior de edad es difícil definirlo. Pero podría ser entre los 37- 40 años.
- Para la criopreservación de ovocitos se necesita un tiempo estimado entre 10 y 15 días para realizar la estimulación ovárica. El inicio estricto en fase folicular temprana ya dejó de ser un limitante con la aplicación de esquemas de inicio aleatorio ("randomstart").
- Luego de la quimioterapia, y con la posibilidad de que exista un acortamiento de la ventana reproductiva del paciente, puede ofrecerse criopreservar ovocitos post-quimioterapia.
- Existe una ventaja legal y de aspectos éticos, ya que el óvulo puede ser descartado si no se utiliza, a diferencia del embrión congelado.

Cirugía con criterio de preservación

Todas las cirugías oncológicas con fin de preservación deben discutirse con el oncólogo, ponderando las tasas de éxito de la cirugía y de recurrencia de la patología de base.^{11, 12}

Ooforectomía unilateral:

Podría plantearse la conservación del útero y ovario contralateral en:

- Cáncer epitelial de ovario (FIGO estadio I, grado I).
- Tumor *borderline* de ovario (FIGO estadio I).
- Cáncer de ovario de línea germinal / cordón sexual (FIGO estadio I, grado I).

Trasposición ovárica:

- Consiste en alejar lo más posible los ovarios del campo a irradiar. Se logra reubicando el ovario fuera del lugar anatómico y realizándole una pexia en el sitio más seguro y menos expuesto a la zona irradiada.

Traquelectomía:

En pacientes con cáncer de cuello de estadios tempranos (FIGO estadio IB1 o menores) pueden lograr un tratamiento curativo a través de la cirugía.

Criopreservación de tejido ovárico: Técnica aún experimental pero de primera opción en pacientes sin tiempo

La criopreservación de tejido ovárico consistiría en: 1) *obtener quirúrgicamente el tejido ovárico*, tomando múltiples biopsias de ovario, o a través de cortes (*slices*) parciales de corteza ovárica o de una ooforectomía, luego 2) *preservar tejido* con congelamiento lento o por vitrificación, para finalmente, en el momento deseado, 3) *realizar el trasplante* del mismo. El lugar del trasplante en el cuerpo del paciente puede ser ortotópico o heterotópico.¹³

Es una técnica considerada aún experimental; los reportes cuentan con 60 recién nacidos aproximadamente. Aún deben determinarse parámetros de seguridad y eficacia.

Con respecto a la seguridad, los tumores se clasifican según la probabilidad de reintroducir célu-

las malignas en su trasplante en alto, moderado y bajo riesgo. Están descriptos tumores considerados de alto riesgo de reimplante como leucemia, neuroblastoma, cáncer de mama avanzado (IV), Burkitt, portadores BRCA, donde estaría contraindicado esta opción.

Es una técnica establecida como estrategia en casos especiales de PF: donde los pacientes no son candidatos a la criopreservación de ovocitos o debe instalarse el tratamiento oncológico de inmediato.

Puede ser una opción de resguardo en cirugías de patología benigna recurrente, como casos de endometriosis o tumores benignos de ovario.

La criopreservación de tejido ovárico debe realizarse dentro de un marco de protocolo de investigación.

El uso de análogos de GnRH como quimioprevención es discutido y aún se encuentra bajo estudio y debate su uso. La literatura muestra datos no concluyentes.

Con respecto a los agentes antiapoptóticos, como la esfingosina 6 fosfato, los inhibidores activación folicular (AS 101) o factores de crecimiento de colonias, se encuentran bajo estudios experimentales y aún falta demostrar su valor.

Referencias

1. Jie Quiao, R. Fertility preservation. *The Lancet* 2015; 7: 385.
2. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Committee Opinion. *Fertil Steril* 2014; 101.
3. Balasch J, Gratacos E. Delayedchildbearing. Effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 187-193.
4. Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2013; 28: 2318-2331.
5. Stoop D, Maes E, Polyzos NP, Verheyen G, Tournaye H, Nekkebroeck J. Oocyte banking for anticipated gamete exhaustion (AGE) is a preventive intervention, neither social nor nonmedical. *Reprod Biomed Online* 2014; 28: 548-551.
6. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, et al. ESHRE Task Force on Ethics, Oocyte cryopreservation forage-related fertility loss. *Hum Reprod* 2012; 27: 1231-1237.
7. Meirrow, D; Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Human Reproduction Update* 2001; 7: 535-543.
8. Wallace H, Thomson A, Kelsey T. The radiosensitivity of human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18: 117-121.
9. Cakmak H. Practice Committee of ASRM 2013. *FertilSteril* 2013; Vol 99: 1476-1484.
10. Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100(2): 492-499.
11. Wallberg K, Oktay K. Fertility Preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Management and Research* 2014; 6: 105-117.
12. www.asco.org ASCO recommendationsonFertilitypreservation
13. Donnez J, Dolmans, MM, Pellicer A, Diaz-Garcia Cesar, Sanchez Serrano, M, Andersen CY. *Fertil Steril* 2013; 99: 1503-1513.