

Diagnóstico y tratamiento

Preservación de la fertilidad en mujeres sometidas a tratamientos citotóxicos

Preservation of fertility in women undergoing cytotoxic therapies

José María Gris Martínez ^{a*}, Justo Callejo Olmos ^b y Federico Pérez Milán ^c

^a Unidad de Reproducción Asistida, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Sant Joan de Déu, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Reproducción Asistida, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de diciembre de 2010

Aceptado el 10 de febrero de 2011

On-line el 19 de abril de 2011

Introducción

Las pacientes afectadas por procesos oncológicos que han de exponerse a radio o quimioterapia constituyen una población de riesgo para el desarrollo de insuficiencia ovárica yatrógena, al que se asocia esterilidad posterior en un elevado porcentaje de las pacientes supervivientes. Se ha estimado que el 25% de los casos de cáncer que afectan a la mujer aparecen en pacientes que no han iniciado su plan reproductivo o que han decidido retrasarlo mediante el uso de anticoncepción¹.

La combinación de altas dosis de quimioterapia y radioterapia ha aumentado considerablemente la supervivencia de las pacientes jóvenes afectas de cáncer. También se utilizan agentes citotóxicos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis, la esclerodermia, la artritis reumatoide, la granulomatosis de Wegener y en la prevención del rechazo de órganos trasplantados^{2,3}.

Alrededor de un tercio de las pacientes expuestas en la edad pospuberal a tratamientos oncológicos con toxicidad germinal experimentarán insuficiencia ovárica⁴, aunque la probabilidad de afectación crítica está muy determinada por la edad, siendo mayor a medida que progresá ésta⁵.

El afán de clínicos e investigadores por ofrecer métodos eficaces para reducir el impacto de la terapia oncológica sobre la fertilidad ha determinado una rápida y progresiva introducción, en el ámbito de la asistencia, de procedimientos que en rigor podrían calificarse aún de experimentales, o que han dejado de serlo recientemente⁶.

Este hecho ha suscitado gran número de interrogantes y controversias sobre la eficacia, seguridad oncológica y reproductiva, aplicabilidad y aceptabilidad de las técnicas, generación de embriones con destino incierto o de descendencia con riesgo de orfandad prematura que deben abordarse desde perspectivas bioéticas, biojurídicas, de ética asistencial, o de economía sanitaria, entre otras⁷.

Epidemiología de la insuficiencia ovárica yatrógena

Las pacientes en las que nos podemos plantear tratamientos o técnicas para preservar la fertilidad son aquellas en las que se puede prever que su fertilidad puede quedar comprometida tras el tratamiento, que se trate de pacientes en las que su dotación folicular sea todavía suficiente y, por supuesto, que su pronóstico vital sea aceptable. En una palabra, el perfil de la paciente que estamos describiendo es el de una mujer menor de 35 años, subsidiaria de un tratamiento con radio o quimioterapia y con perspectivas de curación.

La prevalencia de cáncer en niños, adolescentes y adultos jóvenes no es despreciable. En las tres últimas décadas se ha producido un aumento de la incidencia de un 1% anual en los niños (0-14 años) y de un 2% en los adolescentes (15-18 años), a expensas sobre todo de los carcinomas, linfomas y tumores derivados de las células germinales⁸⁻¹⁰. Centrando el tema en el cáncer pediátrico, del adolescente y adulto joven, una de cada 810 personas menores de 20 años es superviviente de un cáncer pediátrico, así como una de cada 640 personas de edades comprendidas entre 20 y 39 años¹¹. Se calcula que en Europa en estos momentos aproximadamente uno de cada 715 adultos ha sido tratado de cáncer en la infancia¹². Otro estudio estima que, actualmente, aproximadamente uno de cada 250 adultos jóvenes es superviviente de un

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmg0703@yahoo.es (J.M. Gris Martínez).

cáncer durante la niñez¹³. El cáncer de mama afecta a una de cada 8-9 mujeres y aproximadamente en el 10% de los casos se trata de mujeres menores de 38 años.

Gonadotoxicidad de los tratamientos

Los tratamientos quimioterápicos y radioterápicos pueden tener un efecto de pérdida folicular y atrofia sobre los ovarios que será irreversible. Los ovarios tienen un número limitado de células germinales y éstas, tras su destrucción o atresia fisiológica, no se pueden regenerar.

Quimioterapia

La acción de un determinado agente quimioterápico sobre los ovarios se produce mediante la depleción de los folículos primarios. Existen diferentes mecanismos de acción de estos fármacos, algunos son inhibidores de la replicación del ADN, otros actúan sobre la estructura helicoidal del ADN, otros dañan directamente la membrana plasmática, y otros bloquean el proceso mitótico¹⁴.

Los agentes alquilantes son los fármacos quimioterápicos más frecuentemente relacionados con el daño gonadal¹⁵. La quimioterapia combinada se usa más frecuentemente que la de un solo fármaco, lo que supone una gran dificultad para identificar la contribución al daño celular de cada una de las drogas. La ciclofosfamida es el agente mejor estudiado. Parece ser que la mostaza de fosforamida es el principal metabolito implicado en la citotoxicidad ovárica^{16,17}. Los agentes alquilantes son extremadamente gonadotóxicos porque no son específicos del ciclo celular, pudiendo dañar de esta manera los folículos primordiales en reposo, mientras que los agentes ciclo-específicos, como el metotrexato y el 5-fluorouracilo, muestran pocos efectos tóxicos en la reserva ovárica. Otras moléculas como los antibióticos (adriamicina, epirubicina) y los derivados del platino pueden producir lesión gonadal en grados variables. Existen pocos datos en relación a los agentes más nuevos como los taxanos y los anticuerpos monoclonales (tabla 1).

La estrecha relación estructural y funcional entre las células de la granulosa y el oocito hace difícil establecer la diana exacta de los fármacos citotóxicos. Estos pueden empeorar la maduración folicular y/o deplecionar los folículos primordiales.

Radioterapia

La radiación ionizante es causa conocida de lesión ovárica y de producción de esterilidad permanente. La radiación causa una reducción en el número de folículos primordiales dependiente de la dosis¹⁸. El oocito humano es muy sensible a la radiación. Se ha demostrado que una dosis de < 4 Gy es suficiente para destruir el 50% de la población oocitaria (dosis letal 50). La edad de la paciente, el tiempo de exposición, la extensión y el tipo de radioterapia (abdominal, pélvica externa, intracavitaria) y el esquema de fraccionamiento son importantes indicadores pronósticos del desarrollo de una insuficiencia ovárica secundaria a dicha radioterapia¹⁹.

Tabla 1

Clasificación de los agentes citotóxicos dependiendo del grado de gonadotoxicidad

Alto riesgo	Riesgo medio	Bajo o nulo riesgo
Ciclofosfamida	Cisplatino	Metotrexato
Clorambucilo	Adriamicina	5-Fluorouracilo
Melfalan		Vincristina
Busulfán		Bleomicina
Mostaza nitrogenada		Actinomicina D
Procarbaciina		

Diagnóstico de la insuficiencia ovárica precoz yatrógena

El conjunto de folículos primordiales y preovulatorios existentes en el ovario constituye la “reserva ovárica folicular” que está genéticamente programada y es un factor determinante en la edad de aparición de la insuficiencia ovárica. Se calcula que al nacimiento la niña dispone de 2 millones de ovocitos, lo que se conoce como “dotación genética ovocitaria”, y que en la menarquía, el número de ovocitos habrá descendido hasta un total de unos 300.000 a 500.000. La mayoría sufren el proceso de crecimiento inicial y luego van hacia la atresia; estas modificaciones ocurren continuamente hasta la menopausia sin parar incluso en el embarazo o los períodos anovulatorios.

Clásicamente, se ha considerado que la dotación de células reproductoras ováricas y la desaparición de las células madre (oogonias) está determinada antes del nacimiento, por lo que ésta sería la causa de la aparición de la menopausia al no existir la posibilidad de recuperar la neofoliculogénesis. Sin embargo, esta teoría clásica se está cuestionando en los últimos años al haberse comprobado la existencia de “células madre” en el ovario, así como la posibilidad de neoformación folicular a partir de células epiteliales superficiales ováricas²⁰ o de la médula ósea²¹. Esta neoformación de oocitos es habitual en algunos vertebrados y, experimentalmente, pudo comprobarse en ratonas sometidas a depleción folicular mediante tratamiento con citostáticos, en las que se lograba la “recuperación” folicular después de un trasplante de médula ósea o de sangre periférica de diferentes donantes²².

Tras un tratamiento citotóxico, las mujeres pueden presentar una amenorrea mantenida, lo que debe hacer pensar en una insuficiencia ovárica prematura. Para confirmar el diagnóstico debemos realizar determinaciones hormonales. Los cambios hormonales que encontraremos en las mujeres con insuficiencia ovárica prematura son similares a los de la menopausia fisiológica. Estos cambios se caracterizan por un incremento de los valores circulantes de hormona foliculoestimulante (FSH), disminución de la inhibina B y del factor de crecimiento insulínico de tipo I (IGF-I). Este aumento de la FSH es consecuencia de una menor producción de inhibina y estradiol debido a la reducción del número y de la actividad hormonal de los folículos existentes, lo que induce una pérdida del retrocontrol negativo sobre la hipófisis. Está demostrado que la cohorte de folículos antrales disponibles en cada ciclo menstrual decrece en función del tiempo y, paralelamente, con la disminución de la reserva ovárica²³. A pesar de un conjunto folicular más pequeño, la elevación de la FSH debe entenderse como un mecanismo compensador que permite la maduración folicular, la ovulación y el rescate del potencial reproductivo para afrontar el reducido aporte de folículos y ovocitos existentes en esta etapa. La insuficiencia ovárica prematura se acompaña de amenorrea hipoestrogénica (< 30-50 pg/ml) con elevación de los valores de la FSH (> 30 mUI/l), por lo que se conoce también como hipogonadismo hipergonadotrópico.

En aquellas mujeres que tras el tratamiento citotóxico conservan o recuperan las menstruaciones, debemos realizar una evaluación de la reserva folicular ovárica para establecer, en la medida de lo posible, conductas terapéuticas preventivas si no se habían realizado previamente al tratamiento de su enfermedad. En estas pacientes se debería realizar una valoración ecográfica del número de folículos antrales como un método no invasivo y fácil de realizar, que proporciona información esencial sobre la reserva ovárica. Un número pequeño de folículos antrales está asociado a un número reducido de folículos primordiales²⁴. En pacientes con disminución de la población folicular se encuentran menos de 4 folículos antrales y volumen ovárico menor de 3 cc en la ecografía transvaginal.

Así mismo, en aquellas mujeres en las que no han cesado los ciclos menstruales, las pruebas hormonales de reserva ovárica que

se deben realizar son la medición de FSH y estradiol séricos entre los días tres y cinco del ciclo. Se estima que la función ovárica es normal cuando los valores de FSH están por debajo de 10 mUI/ml y los de estradiol por debajo de 80 pg/ml. Valores de FSH sobre 10 mUI/ml y con concentraciones de estradiol mayores de 120 a 140 pg/ml generalmente indican que se habrá producido una disminución de la población de folículos primordiales secundaria al tratamiento yatrógeno.

Otra prueba es el estudio de inhibina B en fase folicular inicial, con valor de corte en 150 pg/mL, pero no se ha probado que tenga gran utilidad desde el punto de vista del diagnóstico.

La hormona antimülleriana (HAM) es otro producto de las células de la granulosa que no está involucrado en la regulación de la retroalimentación negativa de la secreción de gonadotropinas. Esta se ha convertido en el blanco de un creciente interés como marcador de la disminución del número de folículos y posible marcador de la reserva ovárica. Es por ello que recientemente se ha añadido la HAM como parámetro para cuantificar la reserva folicular. En la mujer, la expresión de la HAM comienza después del nacimiento y actúa modulando el crecimiento folicular^{25,26} y previniendo el reclutamiento de folículos no dominantes²⁷⁻²⁹. La HAM parece tener un doble papel en la foliculogénesis. En primer lugar, inhibe el reclutamiento, independiente de la FSH, de los folículos primordiales en reposo. En segundo lugar, parece que, al menos en roedores, tiene un papel en la modificación de la sensibilidad de la FSH de los folículos preovulatorios³⁰. Los valores séricos de HAM pueden ser casi imperceptibles al nacer, con un aumento después de la pubertad³¹. A continuación, la HAM parece ser estable hasta la edad adulta, disminuyendo como un signo de agotamiento de la reserva folicular³².

Los valores séricos de HAM se han medido en tres fases diferentes durante el ciclo menstrual (fases folicular, ovulatoria y lútea), comprobando que la fluctuación de sus valores son mínimos. El valor pico (no significativo) parece que se alcanza en la fase folicular tardía³³. Las fluctuaciones mínimas en los valores de HAM en suero pueden ser debidas al crecimiento continuo y no cíclico de pequeños folículos. Por lo tanto, la HAM es el parámetro measurable más fiable como medida de la reserva folicular ovárica, puesto que parece mostrar una expresión relativamente estable a lo largo de todo el ciclo menstrual³⁴. Por lo tanto, la determinación de HAM es una buena herramienta de diagnóstico de la insuficiencia ovárica prematura, puesto que esta hormona no presenta variaciones durante el ciclo menstrual, de modo que su descenso se correlaciona bien con la población folicular ovárica. El punto de corte para la HAM es 4 ng/ml. En cambio, los valores séricos en la fase folicular de FSH, estradiol y la inhibina B, al ser parte del sistema de hipófisis-ovario, no son independientes unos de otros, pudiendo sufrir fluctuaciones amplias.

Tratamientos para preservar la fertilidad en pacientes que se han de someter a tratamientos gonadotóxicos

Las técnicas actualmente disponibles para la preservación de la fertilidad pueden clasificarse en función de su grado de aplicabilidad clínica, que a su vez está en dependencia de las evidencias existentes con respecto a su eficacia y seguridad (tabla 2).

Ovariopexia

La trasposición ovárica mediante ovariopexia extrapélvica ha demostrado ser eficaz en la prevención de la depleción folicular radiogénica en pacientes que han de ser sometidas a radioterapia pélvica. Los riesgos de la técnica son los generales del propio procedimiento laparoscópico, a los que se puede añadir la afectación de la calidad de la irrigación ovárica en caso de lesión

Tabla 2

Técnicas de preservación de la fertilidad

Técnicas de eficacia y seguridad demostradas

Ovariopexia
Criopreservación embrionaria

Técnicas experimentales

Protección germinal farmacológica
Congelación de ovocitos (convencional y vitrificación)
Congelación de tejido ovárico para autotrasplante
Ortotópico
vHeterotópico
Maduración *in vitro* de ovocitos
Xenotrasplante

vascular causada por la disección del pedículo infundibulopélvico. La escasa incidencia de estas complicaciones genera una relación riesgo-beneficio claramente favorable a este último.

Criopreservación embrionaria

El otro procedimiento de eficacia y seguridad demostradas es la criopreservación de embriones generados a partir de ovocitos de la paciente. Las limitaciones fundamentales de esta alternativa son la necesidad de un tiempo mínimo para aplicar el procedimiento de fecundación *in vitro* y la necesidad de gametos masculinos. En muchos casos, las pacientes tributarias de preservación de la fertilidad no disponen del tiempo necesario para ser tratadas con fecundación *in vitro*, ya que no puede demorarse ni dos semanas el inicio del tratamiento oncológico. En otras ocasiones, se trata de pacientes sin pareja, y en las que no resulta aplicable o no es aceptada la utilización de semen procedente de banco. Además, mediante la criopreservación de embriones solamente se preserva potencialmente la capacidad fértil de la paciente, sin tener en cuenta la recuperación de la función endocrinológica de los ovarios.

Con respecto al análisis ético de esta opción, conviene recordar que las medidas de preservación de la fertilidad no pueden considerarse nunca prioritarias respecto al tratamiento del proceso oncológico, y no deben nunca comprometer la eficacia del mismo, limitando o demorando su aplicación. Para determinar si la máxima dilación posible en su inicio permite o no plantear el tratamiento reproductivo necesario para generar los embriones que se pretenden criopreservar, es necesaria una comunicación fluida, rigurosa y franca con los oncólogos responsables del tratamiento de la paciente⁷.

Protección germinal farmacológica

Aunque diversos autores han demostrado que el tratamiento con análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) inhibe la depleción de folículos ováricos en ratas tratadas con ciclofosfamida, existen controversias sobre su aplicación en humanos. El ovario humano tiene menor concentración de receptores de GnRH, y no necesariamente tiene la misma respuesta que las ratas.

Ataya et al demostraron que el análogo agonista de GnRH protegía los ovarios de monas Rhesus del daño causado por la ciclofosfamida, disminuyendo de manera significativa la pérdida de folículos primordiales durante el tratamiento³⁵. Este trabajo sirvió de precedente para que entre 1996 y 2001 Blumenfeld et al^{2,36} publicaran un seguimiento sobre una serie de pacientes afectas de linfoma de Hodgkin que fueron tratadas con análogo agonista de GnRH y quimioterapia, encontrando que en el grupo tratado con el análogo quedaron menopáusicas tan solo el 6% en comparación con el 56% de las no tratadas.

La situación que se describe para el cáncer también puede extrapolarse a las pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los estudios realizados en este terreno confirman que las pacientes con nefritis lúpica presentan una insuficiencia ovárica prematura en el 50% de aquellas que son tratadas con quimioterapia, afectando a la totalidad de las que superan los 20-30 años, frente al 50% de las más jóvenes³⁷.

En un metaanálisis publicado en el 2007³⁸ se llega a la conclusión de que la utilización de análogos agonistas de la GnRH en mujeres premenopáusicas que se han de someter a tratamiento quimioterápico es beneficiosa, aunque los autores sugieren que serán necesarios ensayos clínicos con los mismos objetivos y comparando las mismas indicaciones y las mismas pautas de tratamiento quimioterápico.

A pesar de los prometedores efectos de los análogos agonistas de la GnRH, existen cuestiones como la falta de aleatorización de las pacientes, la desigualdad en el tiempo de seguimiento, los diferentes protocolos de tratamiento con fármacos citotóxicos, los marcadores de reserva ovárica poco sensibles, los tamaños y homogeneización de las muestras y, en la mayoría de las ocasiones, la falta de grupo control, que van a afectar a la potencia estadística de las conclusiones de los trabajos publicados hasta el momento.

Muy recientemente el estudio multicéntrico alemán³⁹, uno de los estudios fase II, prospectivo y aleatorizado, ha sido interrumpido tras un primer análisis de sus autores, en donde han encontrado que las pacientes afectas de linfoma de Hodgkin tratadas con análogos agonistas de la GnRH no eran protegidas del tratamiento quimioterápico al que eran sometidas. El valor de la HAM después de al menos 12 meses se redujo en todas las pacientes. Para la cohorte de pacientes del estudio, la tasa de preservación folicular ovárica fue del 0% (intervalo de confianza del 95% de 0 a 12%).

Congelación de ovocitos

La criopreservación de oocitos maduros metafase II tras la estimulación ovárica con gonadotropinas es una posible alternativa para preservar la fertilidad de las mujeres que se someten a tratamientos citotóxicos. Los oocitos son mucho más sensibles que los embriones al daño producido por la congelación⁴⁰.

Esta técnica requiere la estimulación ovárica farmacológica para inducir el desarrollo folicular múltiple y la maduración ovocitaria, tras la cual los gametos son extraídos mediante aspiración ovárica y criopreservados.

Los principales riesgos asociados al procedimiento afectan a la paciente y a la integridad y calidad de los gametos. Los riesgos potenciales para la paciente incluyen algunos cuya relevancia permanece en discusión, como el efecto del incremento transitorio de estradiol en pacientes afectadas de tumores estrogenosensibles, o los posibles efectos oncogénicos de los fármacos estimuladores del ovario, que podrían incidir en una población predispuesta⁴. Desde hace años existen alternativas farmacológicas a los tratamientos convencionales (agentes antiestrogénicos, inhibidores de la aromatasa) que resultan eficaces y presentan mejores perfiles de seguridad⁴¹.

En los casos de pacientes prepúberes esta técnica no es aplicable.

Los riesgos para los gametos, que pueden limitar la eficacia de su uso reproductivo posterior, derivan del daño potencial que pueden experimentar durante el proceso de congelación y descongelación. Los procedimientos de congelación ovocitaria lenta, basados en protocolos similares a los de congelación embrionaria, se han revelado altamente ineficientes, ya que los estudios al respecto han informado porcentajes de gestación menores del 2% por ovocito criopreservado.

Los prometedores resultados obtenidos con la vitrificación ovocitaria abren una nueva perspectiva sobre la posibilidad de generalizar su uso. La vitrificación es el proceso de criopreservación mediante altas concentraciones de crioprotector para solidificar la célula en un estado similar al cristal, sin la formación de hielo en su interior. El uso reproductivo de ovocitos previamente vitrificados ha derivado en porcentajes de fecundación, división, blastulación y gestación similares a los obtenidos con ovocitos en fresco^{42,43}. Sin embargo, el número de gestaciones y recién nacidos es aún insuficiente para evaluar si el procedimiento se asocia a riesgos específicos. Algunos de éstos podrían derivar del efecto del estrés osmótico que el crioprotector utilizado genera en el ovocito, o de la exposición directa de éste a nitrógeno líquido, que, en caso de no ser estéril, podría constituir una fuente de contaminación vírica^{5,44}. Es preciso establecer más firmemente la reproducibilidad de estos resultados antes de ofrecer a estas pacientes la vitrificación ovocitaria como opción preventiva fuera del marco de estudios clínicos.

Congelación de tejido ovárico

La extirpación y congelación de tejido ovárico permite sustraer a éste del efecto gametotóxico de los tratamientos oncológicos y mantenerlo viable para la reimplantación posterior en el organismo de la paciente.

El injerto de tejido ovárico lo debemos considerar dentro de las líneas de investigación en terapia tisular. A partir de aquí, deberemos aprender sobre: la *viabilidad del implante* (las técnicas y condiciones de inserción, cuidados, tipos o lugares), la *criopreservación* (la metodología de la congelación y descongelación de este tejido, el criopreservante más adecuado) y, por último, el *tratamiento* de este tejido descongelado y reimplantado (el tipo de estimulación que precisará este tejido, si realmente la precisa).

Los riesgos más relevantes para la paciente son los causados por la posibilidad teórica de reinoculación de células tumorales presentes en el ovario criopreservado, y en menor medida, los riesgos asociados a los procedimientos quirúrgicos de extracción y reimplantación del tejido ovárico.

Los resultados gestacionales obtenidos en la actualidad pueden considerarse anecdóticos, y hasta cuestionables para algunos autores^{7,45,46}. Por tanto, este método sólo debería ofrecerse a las pacientes como prevención de la pérdida de la capacidad reproductiva en el contexto de un programa experimental sometido a la aprobación de comités externos. El rendimiento actual de esta técnica no se ha establecido, aunque podría beneficiarse de avances futuros^{44,47}. Fue en el año 2004 cuando Donnez et al⁴⁸ anuncian el primer nacimiento de un recién nacido hembra sano, procedente de un trasplante ortotópico (en ovario) de tejido ovárico criopreservado. Meirow et al⁴⁹ en el 2005 publican un recién nacido vivo y sano a partir de un implante ortotópico. A partir de aquí, de forma sucesiva, se han ido publicando hasta nueve recién nacidos vivos procedentes de reinserción de tejido ovárico criopreservado⁵⁰⁻⁵³. El noveno nacimiento tiene especial interés al resultar el segundo recién nacido de un mismo implante de tejido⁵⁴. En estos momentos, todos los nacimientos habían sido a partir de implantes ortotópicos de tejido ovárico, tres de ellos de forma natural y los otros seis mediante fecundación *in vitro* con microinyección de espermatozoides (FIV/ICSI).

El autotrasplante heterotópico (en antebrazo o en músculo recto del abdomen) requeriría sistemáticamente la utilización de técnicas de fecundación *in vitro* para obtener una gestación, mientras que el modelo ortotópico es teóricamente compatible con la reproducción natural.

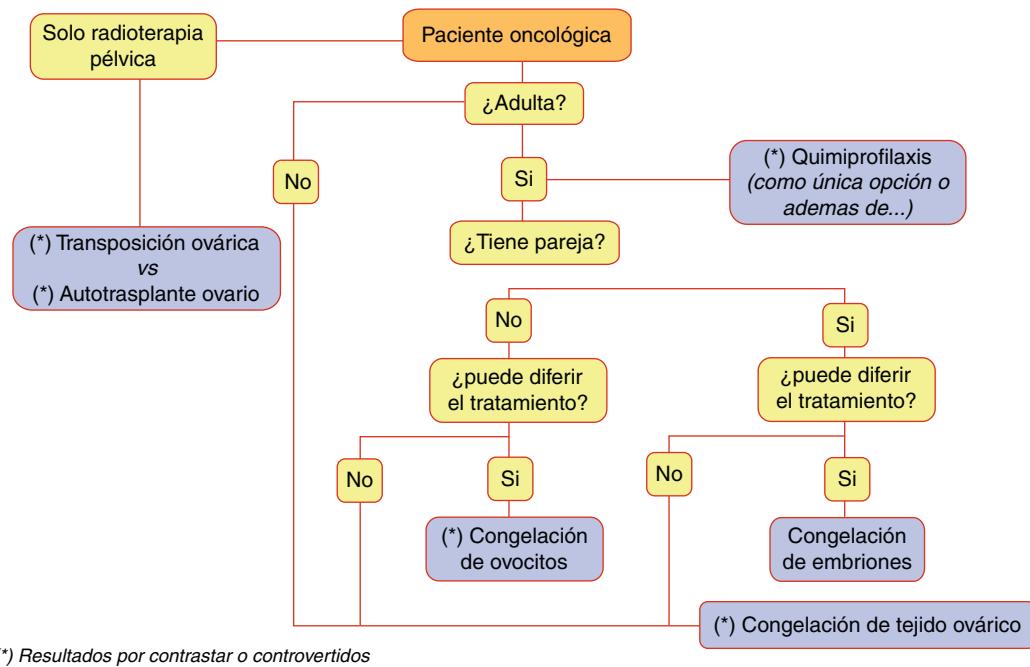


Figura 1. Algoritmo sobre la aplicación de los diferentes tratamientos de preservación de la fertilidad.

Maduración ovocitaria *in vitro*

Las técnicas de maduración *in vitro* de ovocitos inmaduros se han aplicado a partir de ovocitos extraídos con o sin estimulación ovárica previa, o procedentes de muestras de tejido ovárico, y rodeados o no de sus unidades foliculares. Las modalidades técnicas que parecen más accesibles son las basadas en maduración final *in vitro* de ovocitos en profase I, sobre la que se dispone de experiencias derivadas de programas de FIV en población general estéril. La maduración terminal de ovocitos más inmaduros (primordiales y primarios), que constituyen la parte principal de la reserva folicular presente en el tejido ovárico, no resulta aún factible⁵⁵.

El riesgo más temido de este procedimiento se asocia al posible incremento de alteraciones cromosómicas, genéticas y epigenéticas que podría generar el proceso de maduración, cuya importancia aún no se ha establecido.

Este proceso no precisa estimulación ovárica previa, por lo que la quimioterapia puede ser instaurada inmediatamente.

Xenotrasplante ovárico

La conservación ovárica y maduración folicular *in vivo* por medio de xenoimplantes ováricos humanos en ratones no inmunocompetentes no ha rebasado la esfera de la experimentación, por los riesgos de contaminación vírica asociados al mismo y el posible rechazo psicológico de las pacientes^{47,56}. Su ventaja fundamental es que permitiría obtener la maduración final hasta metafase II de ovocitos humanos incluidos en el xenoinjerto.

Conclusiones

En conclusión, las modernas técnicas de reproducción asistida ofrecen interesantes posibilidades de preservar la función ovárica y la fertilidad. Las pacientes que deseen preservar su fertilidad deben ser informadas sobre las posibilidades reales en cada caso dependiendo del tipo de proceso a tratar, así como de los posibles efectos secundarios que pueden derivarse de la aplicación de dichos tratamientos sobre la evolución de su enfermedad tumoral.

Se pueden realizar recomendaciones de tratamiento preventivo del fallo ovárico siguiendo los siguientes criterios (fig. 1):

1. Si la paciente ha de someterse solamente a radioterapia, se debe recomendar la transposición ovárica o el autotrasplante ovárico.
2. Si la mujer es una menor, debe recomendarse una criopreservación de tejido ovárico.
3. Si es adulta, tiene varias opciones:
 - a. Si tiene pareja estable, se le puede proponer congelar embriones u ovocitos y/o criopreservación de corteza ovárica, y/o realizar tratamiento con análogos agonistas de la GnRH.
 - b. Si no tiene pareja, se le puede ofrecer realizar criopreservación de ovocitos y/o criopreservación de corteza ovárica y/o quimiprofilaxis con análogos agonistas de la GnRH.

Todas las técnicas de preservación de la fertilidad en las que se precise realizar una estimulación de la ovulación deben diferir el inicio del tratamiento quimioterápico al menos dos semanas.

En aquellos trastornos en los que no sea aconsejable la dilación en el inicio del tratamiento quimioterápico, tan solo se podrá proponer realizar a la paciente una laparoscopia para la obtención de corteza ovárica y/o el tratamiento con análogos agonistas de la GnRH.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Patrizio P, Butts S, Caplan A. Ovarian tissue preservation and future fertility: emerging technologies and ethical considerations. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;107-10.
2. Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, Rowe JM. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Invest*. 1999;6:229-39.
3. Oktay K, Kan MT, Rosenwaks Z. Recent progress in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001;13: 263-8.
4. Revel A, Laufer N. Protecting female fertility from cancer therapy. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;187:83-91.

5. Dudzinski DM. Ethical issues in fertility preservation for adolescent cancer survivors: oocyte and ovarian tissue cryopreservation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004;17:97-102.
6. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;6: 209-18.
7. Robertson JA. Cancer and fertility: ethical and legal challenges. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;104-6.
8. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95: 1276-99.
9. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M, the EUROCARE Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROCARE Working Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:3742-51.
10. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970 s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet*. 2004;364:2097-105.
11. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
12. Bath LE, Wallace WH, Critchley HO. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. *Br J Obstet Gynaecol*. 2002;109:107-14.
13. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1999;33:29-33.
14. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougnères PF. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:989-94.
15. Arnon J, Meirow D, Lewis-Roness H, Ornoy A. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Hum Reprod Update*. 2001;7:394-403.
16. Fody EP, Walker EM. Effects of drugs on the male and female reproductive systems. *Ann Clin Lab Sci*. 1985;15:451-8.
17. Bonadonna G, Santoro A, Viviani S, Lombardi C, Ragni G. Gonadal damage in Hodgkin's disease from cancer chemotherapeutic regimens. *Arch Toxicol*. 1984;7:140-5.
18. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003;18:117-21.
19. Wallace WHB, Shalet SM, Hendry JH, Morris-Jones PH, Gattamareni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol*. 1989;62:995-8.
20. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Wimalasena J, Ayala ME, Domínguez R. Oogenesis in adult mammals, including humans. *Endocrine*. 2005;26:310-6.
21. Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wiewel M, Adams GB, Niikura Y, Tschudy KS, et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell*. 2005;122:303-15.
22. Bukovsky A. Can ovarian infertility be treated with bone marrow -or ovary-derived germ cells? *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3:36-8.
23. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod*. 1995;10:770-5.
24. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*. 2005;83:291-301.
25. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karel B, Kumar TR, Matzuk MM, et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2001;142:4891-9.
26. Ikeda Y, Nagai A, Ikeda MA, Hayashi S. Increased expression of Müllerian-inhibiting substance correlates with inhibition of follicular growth in the developing ovary of rats treated with E2 benzoate. *Endocrinology*. 2002;143:304-12.
27. Josso N, Racine C, di Clemente N, Rey R, Xavier F. The role of anti-Müllerian hormone in gonadal development. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;145:3-7.
28. Durlinger AL, Kramer P, Karel B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999;140:5789-96.
29. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*. 2002;124:601-9.
30. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3836-44.
31. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*. 2006;131:1-9.
32. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:571-6.
33. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum Mullerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril*. 2000;73:859-61.
34. La Marca A, Stabile G, Carducci Artenisio A, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006;21: 3103-7.
35. Ataya KM, McKenna JA, Weintraub AM, Clark MR, LeMarie WJ. Prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res*. 1985;45:3636-51.
36. Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;187:93-105.
37. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shtenberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus*. 2000;9:401-5.
38. Bedaiwy MA, El-Nashar SA, Desai N, Abdel Hafez FF, Abdelkader AM, Falcone T. The use of gonadotropin-releasing hormone analog in preservation of ovary function in women undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007;88 Suppl:S341.
39. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al, on behalf of the German Hodgkin Study Group. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol*. En prensa 2010.
40. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryo, oocytes, or ovaries. *Oncologist*. 2007;12:1044-54.
41. Amr A, Constantini-Ferrando M, Okyat K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2008;26:2630-5.
42. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod*. 1999;14:3077-9.
43. Cobo A, Domingo J, Perez S, Crespo J, Remohi J, Pellicer A. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2008;10:268-73.
44. Deepinder F, Agarwal A. Technical and ethical challenges of fertility preservation in young cancer patients. *Reprod Biomed Online*. 2008;16:784-91.
45. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, Seufert R, Koelbl H. Reproduction beyond cancer: A message of hope for young women. *Gynecol Oncol*. 2006;103: 1109-21.
46. Moffa F, Biacchiardi CP, Fagioli F, Biasin E, Revelli A, Massobrio M, et al. Ovarian tissue cryostorage and grafting: an option to preserve fertility in pediatric patients with malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:29-44.
47. Oktay K, Sonmezler M. Fertility preservation in gynecologic cancers. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:506-11.
48. Donnez J, Dolmans MM, Demmylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;364:1405-10.
49. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005;353:318-21.
50. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist*. 2007;12:1437-42.
51. Silber S, DeRosa M, Pineda J, Lenahan K, Grena D, Gorman K, et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod*. 2008;23: 1531-7.
52. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod*. 2008;23:2266-72.
53. Sánchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, Escribá MJ, Simón C, et al. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril*. 2010;93:268.
54. Ernst E, Bergholdt S, Jørgensen JS, Andersen CY. The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod*. 2010;25:280-1.
55. Smitz JE, Cortvriendt RG. In vitro growth and maturation of oocytes in human and non-human primates. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;57:18-21.
56. Oktay O, Oktay K. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve. *Cancer Res*. 2007;67:10159-61.