



Preservación de la fertilidad femenina

M. Comtet, J. Benard, M. Grynberg

Un hecho notable de la última década es la preservación de la fertilidad femenina en el campo de la medicina y la biología de la reproducción, sobre todo gracias al control de la congelación de ovocitos y de tejido ovárico. Primero restringida a las mujeres jóvenes afectadas por patologías cancerosas que debían recibir tratamientos gonadotóxicos, se extendió a todas las enfermedades en las que su historia natural o sus tratamientos son capaces de alterar la fertilidad femenina. Hasta la fecha, la vitrificación de ovocitos y/o de embriones después de estimulación ovárica es el método que más se usa. La criopreservación de tejido ovárico y la extracción de ovocitos inmaduros para maduración in vitro es un método experimental. El concepto de preservación de la fertilidad femenina implica, además de la problemática de la competencia de los gametos y tejidos extraídos en contextos patológicos, diversos cuestionamientos éticos y morales.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Preservación de la fertilidad; Vitrificación de ovocitos; Criopreservación embrionaria; Criopreservación de tejido ovárico; Cáncer y fertilidad

Plan

■ Introducción	1
■ Técnicas de preservación de la fertilidad	2
Prevenición medicamentosa con agonistas de la GnRH	2
Protocolos de estimulación ovárica para criopreservación de ovocitos y/o de embriones	2
Maduración in vitro (MIV) de ovocitos	4
Criopreservación de tejido ovárico	4
Relación beneficios/riesgos en oncofertilidad	5
■ Indicaciones	5
Quimioterapias	5
Cáncer de mama	6
Enfermedades hematológicas	8
Insuficiencias ováricas prematuras	9
■ Cirugía de preservación de la fertilidad	9
Tumores <i>borderline</i> del ovario	9
Cáncer de ovario en estadio inicial	10
Cáncer endometrial	10
Cáncer de cuello uterino en estadio inicial	10
Endometriosis	10
■ Preservación de la fertilidad en el futuro	10
■ Hacia una estrategia de preservación de la fertilidad para todas las mujeres en edad de procrear	11
■ Conclusión	11

■ Introducción

La preservación de la fertilidad (PF) femenina es, desde hace una década, un campo en constante evolución

debido, sobre todo, a los numerosos adelantos técnicos. Todas las pacientes, cualquiera que sea su edad, deben tener garantizado el acceso a una información clara sobre las estrategias de PF existentes y sobre las investigaciones en desarrollo. En Francia, por ejemplo, la PF se incluye en las diversas leyes de bioética desde 1994, según las cuales «cualquier persona cuyo tratamiento médico puede alterar la fertilidad, o cuya fertilidad está expuesta al riesgo de alterarse de forma prematura, puede ser sometida a una obtención y conservación de sus gametos o sus tejidos germinales, para la práctica posterior, en su beneficio, de una reproducción asistida, o a la preservación y la restauración de su fertilidad».

Sin embargo, la legislación es difusa y no excluye ninguna situación clínica, sobre todo benigna. Así, el campo de la PF comprende ahora las patologías disimmunitarias, las patologías genéticas y cualquier enfermedad que pueda inducir la prescripción de un tratamiento potencialmente gonadotóxico. La cuestión se plantea cada vez más frente a patologías cuya historia natural se dirige, tarde o temprano, a una insuficiencia ovárica o más generalmente a una alteración de la fertilidad.

Las indicaciones oncológicas ocupan la mayor parte de la actividad de los centros de PF. Por un lado, el pronóstico de los pacientes afectados por patologías malignas mejora de forma constante gracias a los adelantos en el campo de la oncología. Por otro lado, la calidad de vida de los pacientes curados de un cáncer se ha convertido en un desafío mayor y es objeto de numerosas recomendaciones francesas [1] e internacionales [2]. Para los pacientes más jóvenes, la problemática de la infertilidad después de radio o quimioterapia está a menudo en primer lugar. Asegurar a estos pacientes el acceso a la información y a las técnicas de PF es primordial [3]. En situaciones oncológicas, la

PF debe instaurarse lo antes posible después del diagnóstico, idealmente antes de la iniciación de un tratamiento gonadotóxico y de forma concertada con los equipos de oncología, cirugía y medicina de la reproducción.

Son numerosos los adelantos realizados en los últimos 20 años respecto a la conservación de los gametos femeninos. El perfeccionamiento de los métodos de congelación permite considerar la PF en las mujeres en edad de procrear y en la niña. En este sentido, actualmente no sólo es posible congelar embriones, sino también ovocitos, gracias a la técnica de vitrificación, y tejido ovárico. Aunque la vitrificación de ovocitos y/o de embriones después de estimulación ovárica es la técnica de referencia, la criopreservación de tejido ovárico está en auge a pesar de ser una técnica experimental. Además, se han desarrollado protocolos específicos de estimulación ovárica, adaptados a las situaciones urgentes y a las posibles contraindicaciones del tratamiento hormonal, con el objetivo de ofrecer una vitrificación gamética a un máximo de pacientes. La estrategia quirúrgica por cáncer pélvico en una mujer joven puede adaptarse para «salvar» el potencial de fertilidad, tanto en el aspecto ovárico como en el uterino. Por último, la PF es objeto de numerosas investigaciones, con estudios relativos a la foliculogénesis in vitro y con el desarrollo de moléculas dirigidas a reducir los efectos deletéreos de los tratamientos gonadotóxicos. En esta revisión de las publicaciones se detallan las estrategias de PF actualmente disponibles y sus principales indicaciones. Se pone el énfasis en las modalidades de la PF en el contexto del cáncer de mama y de las enfermedades de la sangre, que constituyen las principales indicaciones de PF.

■ Técnicas de preservación de la fertilidad

Prevención medicamentosa con agonistas de la GnRH

El lugar de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) en la preservación de la reserva ovárica no está bien definido. En primer lugar, el uso racional de los GnRHa durante la quimioterapia tiene algunos límites. Al respecto, el inicio del crecimiento de los folículos primordiales es independiente de la hormona foliculoestimulante (FSH), que sólo interviene a partir de la fase antral. Por consiguiente, ¿cómo concebir el posible efecto de un colapso de las secreciones de FSH, inducido por los GnRHa, sobre la protección de la reserva de folículos primordiales poco o nada sensibles a la FSH? Podría considerarse una acción a través de la modificación de la vascularización ovárica [4].

En el estudio Prevention of Early Menopause Study (POEMS) se ha demostrado, en 135 pacientes con cáncer de mama no hormonodependiente que de forma concomitante han recibido quimioterapia y GnRHa, una disminución significativa de la incidencia de insuficiencia ovárica prematura, en comparación con mujeres tratadas mediante quimioterapia sola (el 8% frente al 22%, cociente de posibilidades [OR, *odds ratio*] = 0,30, intervalo de confianza [IC] = 0,09-0,97, $p=0,04$, respectivamente), pero también un aumento de los índices de embarazo en un pequeño número de pacientes [5]. Estos datos van en la misma dirección que el estudio PROMISE-GIM6 realizado en 2011 [6] y el metaanálisis de la Biblioteca Cochrane. Este último sólo incluía cuatro estudios de 157 pacientes en total, con un seguimiento promedio de menos de 1 año [7]. Sin embargo, dicho efecto no se señala en un gran número de publicaciones [8,9]. Recientemente, en un metaanálisis con 907 pacientes no se ha demostrado ningún efecto protector de los GnRHa sobre el índice de amenorrea. Los criterios secundarios, como la concentración de hormona antimülleriana (AMH), el recuento de folículos antrales

(RFA) y el índice de nacimientos espontáneos eran idénticos con independencia de si las pacientes habían o no recibido GnRHa [10]. Así, a pesar de los resultados positivos respecto al efecto favorable de los GnRHa sobre la función ovárica posquimioterapia [11], las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) ponen de relieve la ausencia de pruebas suficientes sobre la eficacia del uso de los GnRHa como método de PF [12].

A pesar de su eficacia controvertida [13], esta estrategia de PF presenta ventajas innegables, sobre todo el hecho de que no necesita ningún plazo de acción, no induce estimulación ovárica ni supone una intervención quirúrgica adicional. Otra ventaja es su efecto anticonceptivo, ya que la ausencia de menstruaciones durante la quimioterapia puede ser beneficiosa. Sin embargo, hay que tener en cuenta los efectos secundarios: oleadas de calor, sequedad vaginal y pérdida ósea acelerada. El uso de los GnRHa en PF debe incluir, por tanto, un consentimiento informado en el contexto de ensayos clínicos y probablemente en asociación con una estrategia más activa.

Protocolos de estimulación ovárica para criopreservación de ovocitos y/o de embriones

La criopreservación de embriones existe desde hace unos 30 años y se usa a diario en los centros de reproducción asistida. Esta técnica es la única que durante mucho tiempo se ha considerado como no experimental en PF. Desde enero de 2013, la congelación de ovocitos también puede proponerse como una técnica de elección [14] debido a la mejora constante de los resultados [15]. La técnica de vitrificación ha sustituido recientemente a la congelación lenta, tanto para los embriones como para los ovocitos. Consiste en un descenso muy rápido de la temperatura gracias al uso de altas concentraciones de agentes crioprotectores, lo que evita la formación de cristales de hielo y permite obtener excelentes índices de supervivencia tras la descongelación [16]. Las publicaciones fuera de contexto de oncofertilidad revelan que la vitrificación de ocho ovocitos tiene alrededor del 46% de posibilidades de embarazos con la técnica de inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) [17] y que la criopreservación de 15-20 ovocitos asegura el 70-80% de posibilidades de obtener un nacido vivo [18], en ambos casos antes de los 38 años. Hasta ahora no se ha demostrado ningún aumento del riesgo obstétrico y perinatal con el uso de la técnica de vitrificación de ovocitos [19]. La criopreservación de embriones o de ovocitos no se plantea, por tanto, en términos de posibilidades de éxito, sino que es producto del consentimiento informado de la paciente. Si la paciente tiene pareja y desea congelar embriones, preserva la fertilidad de la pareja y no la propia, ya que sólo podrá usarlos con su pareja actual. A menudo, las consecuencias de una decisión de este tipo impulsan a las parejas a repartir la cohorte de ovocitos (una parte para criopreservación de embriones y otra para vitrificación de ovocitos), siempre que se obtenga una cohorte suficiente de ovocitos.

Modalidades de estimulación

En términos generales, las modalidades de estimulación ovárica son idénticas a las que se aplican en las parejas infértiles sin patología cancerosa. El objetivo es que varios folículos antrales (de unos 5 mm de diámetro) lleguen a la fase preovulatoria (16-22 mm de diámetro). Así, es necesario combinar el aporte de una actividad FSH a un bloqueo de la ovulación con el fin de hacer crecer y madurar a los folículos antrales y, a la vez, impedir una ovulación prematura (que haría inútil la tentativa de recuperación de los ovocitos durante la punción). Cuando un número suficiente de folículos ha alcanzado el umbral preovulatorio, conviene proporcionar una actividad LH (hormona

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8777834>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8777834>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)