



Criopreservación de gametos y embriones: ¿A quién?, ¿cuándo?, y ¿cómo?

Cryopreservation of gametes and embryos, to who, when and how?

Mónica Yazmín Olavarría Guadarrama,* Armando Miguel Roque Sánchez†

Resumen

La preservación de la fertilidad es un campo emergente de la ginecología, el cual está creciendo rápidamente por los resultados positivos que ha logrado en poco tiempo. Consiste en la aplicación de procedimientos médicos, quirúrgicos y técnicas de laboratorio para conservar el potencial reproductivo, tanto de hombres como de mujeres. Planteada inicialmente para pacientes en las que la fertilidad estuviera en riesgo debido a los tratamientos oncológicos, ha tenido un auge en mujeres que desean retrasar el reloj biológico de la maternidad. Las innovaciones, como la vitrificación de tejido ovárico, actualmente se consideran parte de la gama de opciones con miras a que nuevas tecnologías, como el ovario artificial y la maduración espermática *in vitro*, serán el futuro. El conocimiento por el personal de salud de estas técnicas permitirá que más pacientes puedan tener acceso a ellas, y que previamente a su tratamiento puedan acudir a un especialista en reproducción y evaluar las alternativas, según cada caso, para la conservación del potencial reproductivo.

Palabras clave: Criopreservación de gametos, criopreservación de embriones.

Summary

The preservation of fertility is an emerging field of gynecology, that is rapidly growing for the positive results it has achieved, in a short time. It consists of the application of medical, surgical and laboratory techniques to preserve the reproductive potential of both men and women. Initially planned for patients whose fertility was at risk from oncological treatments, it had had a boom in women who wanted to delay the biological clock of motherhood. Innovations such as vitrification of ovarian tissue are currently considered part of the palette of options, with a view to new technologies such as artificial ovary and sperm maturation *in vitro* are still in experimentation. The knowledge of the health professional of these techniques will allow patients to have access to them, prior to their treatment they can go to reproductive specialist and evaluate the alternatives according to their case for the conservation of their reproductive potential.

Keywords: Fertility preservation, cryopreservation for fertility.

INTRODUCCIÓN

La capacidad reproductiva puede verse afectada con facilidad por factores que van desde la edad hasta las patologías médicas, oncológicas y no oncológicas, las cuales disminuyen la reserva ovárica y espermatogénesis. La preservación de la fertilidad se refiere a la posibilidad de optimizar la fertilidad para el futuro.

Los avances en la ciencia han logrado conservar el material biológico a temperaturas muy bajas durante largos

periodos de tiempo (criopreservación), esto ha permitido grandes logros en las técnicas de reproducción asistida (TRA) mejorando las tasas de éxito de éstas y permitiendo la preservación del potencial reproductivo.

Propuesta inicialmente para pacientes oncológicos, la preservación de la fertilidad ha invadido otros campos médicos (enfermedades reumatológicas y autoinmunes) y padecimientos que podrían reducir la fertilidad por sí mismos o como consecuencia de sus tratamientos; también se ha enfocado en pacientes que por motivos sociales retrasan

* Ginecología y Obstetricia. Alta Especialidad en Cirugía Endoscópica Ginecológica Avanzada, Alta Especialidad en Infertilidad y Reproducción Asistida, Hospital Ángeles Lomas.

† Ginecología y Obstetricia. Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana. Jefe del Departamento de Infertilidad del Instituto

Nacional de Perinatología. Director Médico del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM), Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia:

Dra. Mónica Yazmín Olavarría Guadarrama
Correo electrónico: monik.ogp@gmail.com

la maternidad hasta el tiempo correcto, indicación que se considera la de mayor prevalencia hasta la fecha.

Las nuevas líneas terapéuticas en oncología han permitido mayores tasas de supervivencia a largo plazo, con el resultado de que niños y adolescentes sobrevivientes tienen expectativas de reproducirse en la edad adulta. Preservar la fertilidad en estos casos se ha convertido en una necesidad; sin embargo, aún existe desconocimiento y poca asesoría sobre el tema.¹

El objetivo principal debe ser familiarizar al personal de salud para que refiera de manera oportuna a un especialista de fertilidad, quien, a su vez, pueda informar sobre las alternativas de preservación sin afectar el tratamiento médico.²

Hasta el día de hoy, la criopreservación de embriones y ovocitos maduros obtenidos de una hiperestimulación ovárica controlada (HOC) es el único método respaldado por la ASRM (Sociedad Americana de Medicina Reproductiva). No obstante, existen nuevas tecnologías innovadoras que están abriéndose camino rápidamente.³ Esta revisión se centra en responder las interrogantes más comunes sobre la preservación de la fertilidad.

¿A QUIÉN? INDICACIONES MÉDICAS

Existe un aumento en el número de pacientes con cáncer en edad reproductiva, quienes posteriormente al tratamiento tienen una sobrevida mayor a cinco años (80% de los casos) y se reintegran a su cotidianidad con expectativas altas de calidad de vida, incluido su deseo reproductivo. Por esto, se espera que la criopreservación

de gametos se pueda incluir en los estándares de tratamiento de estos pacientes.⁴

Cáncer

La calidad espermática y la función ovárica se pueden ver alteradas tanto por el cáncer *per se*, pero principalmente por los medicamentos utilizados en la quimioterapia, como por la radiación pélvica. Dependiendo de la edad del diagnóstico, el efecto puede ocurrir directamente sobre la fertilidad, el desarrollo puberal, la producción hormonal y la función sexual.²

Los efectos de la quimioterapia en la reserva ovárica pueden ser consecuencia de la fibrosis ovárica, de daños vasculares, apoptosis de los folículos en crecimiento y agotamiento de la reserva folicular, por lo que siempre se recomienda una evaluación inicial de ésta antes de iniciar cualquier tratamiento oncológico.⁵

El principal desafío se centra en el tratamiento de cáncer hematológico y de mama, los cuales constituyen las indicaciones más frecuentes para la preservación de la fertilidad, ya que en éstos es esencial el uso de agentes alquilantes. Los agentes alquilantes se consideran gonadotóxicos, en específico, la ciclofosfamida, que causa daño al ovocito independientemente de la dosis.

La radioterapia pélvica produce una exposición tóxica a los ovocitos (5-10 Gy) y se conoce que, incluso con dosis menores de 2Gy, destruye el 50% de los folículos primordiales. Además, se ha asociado con una disminución de vascularización uterina que tiene un impacto en la fertilidad.^{2,3}

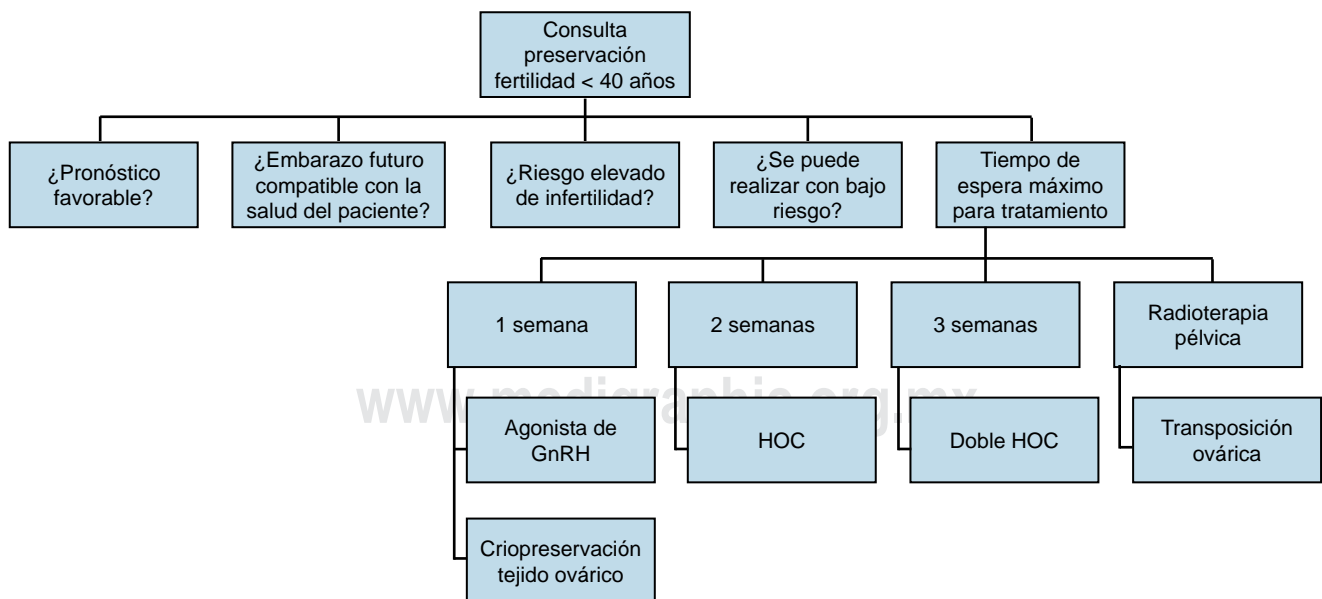


Figura 1: Algoritmo de preservación mujeres con cáncer.⁸

Así, cuando se propone preservar la fertilidad en mujeres con cáncer, hay cuatro puntos importantes a contemplar: 1) que la postergación del tratamiento no influya en la supervivencia; 2) que los pacientes tengan la edad adecuada para la técnica a elegir; 3) que los protocolos de estimulación específicos no afecten tumores hormono-dependientes, y 4) plantear opciones dentro del programa de donación de ovocitos (Figura 1).⁴

Cáncer de mama

En México desde el año 2000, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia de neoplasias malignas en mujeres. El grupo etario más afectado se encuentra entre los 40 y 59 años, no obstante, la incidencia en mujeres de menos de 40 años no es despreciable.⁶

El pronóstico está influenciado por la etapa, el subtipo histológico y la clasificación genética. En mujeres menores de 40 años con etapa IV, la tasa de mortalidad es de hasta el 66%, pero en etapa II es tan sólo del 20%. La tasa de supervivencia global a 10 años es del 86%, pero en mujeres < 35 años el pronóstico es menor, al relacionarse con subtipos agresivos y triples negativos.

Los tratamientos de quimioterapia aumentan el riesgo de insuficiencia ovárica prematura (IOP) con riesgo de amenorrea entre un 33 a 80% después del uso de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo. Nuevos esquemas de tratamiento como doxorubicina y paclitaxel disminuyen este riesgo.⁷

En pacientes con subtipo hormonal triple negativo se suele utilizar bevacizumab para evitar recurrencias; este fármaco incrementa la tasa de IOP hasta en un 34%.²

Las criopreservación de ovocitos a través de una HOC en este grupo de mujeres es posible y segura. Se considera que el tiempo de espera entre el diagnóstico y la primera quimioterapia adyuvante es suficiente para permitir una o dos estimulaciones. Incluso en pacientes con cáncer de mama sensible a hormonas, el uso de inhibidores de la aromatasas y la acción de los agonistas de GnRH permiten seguridad de la técnica sin afectar las tasas de embarazo clínico, ni aumentar el riesgo oncológico.⁸

Cáncer de tipo ginecológico

Aunque los cánceres ginecológicos generalmente afectan a un grupo etario de más de 40 años, un número importante se puede encontrar en edad fértil. Los protocolos de detección temprana y estrategias de tratamiento han permitido una mayor supervivencia.

El tratamiento quirúrgico involucra la exéresis del útero, ovarios y trompas de Falopio, por lo que las opciones de

preservación de la fertilidad se ven limitadas a los grupos en estadio temprano, con cirugías conservadoras que preservan el útero y al menos un ovario.⁹

El cáncer cervical tiene un pronóstico bueno, con una tasa de supervivencia a los cinco años (93%) en el estadio I. La fertilidad puede verse comprometida por procedimientos quirúrgicos o radioquimioterapia, en cuyo caso se recomienda la transposición ovárica, pues puede producir IOP en el 97.5% de las mujeres menores de 30 años.

Las etapas iniciales podrán ser tratadas con biopsia en cono, que se considera el método ideal para conservar la fertilidad de la mujer si se logra una resección completa del tumor. En etapas FIGO mayores a 1B2 y cuyo tratamiento es histerectomía total, la única manera de preservar la fertilidad es a través de subrogación uterina.⁸

En caso de cáncer endometrial, la única probabilidad de preservar la fertilidad es en el estadio IA1, es decir, sin invasión miometrial. En el caso de cáncer de ovario que se reserva sólo para tumores limítrofes, tumores tempranos de células germinales o del cordón sexual en donde el útero y el ovario contralateral, se pueden preservar si parecen normales. En el caso de pacientes prepúberes, el riesgo de diseminación de células cancerígenas en el trasplante del tejido ovárico criopreservado es alto, por lo que las investigaciones actuales apuntan a la maduración *in vitro* y ovario artificial.⁹

BRCA1 y 2

Los genes BRCA1 y 2 se encargan de proteger la integridad del ADN. Las pacientes con mutaciones de estos genes tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama y de ovario antes de la menopausia. El riesgo acumulativo promedio para padecer cáncer de mama en pacientes con BRCA 1 es del 72%, y de ovario del 42%; en BRCA2, el riesgo es del 69% para mama y del 17% para ovario, con un inicio de edad precoz; esto implica que pueden ser diagnosticadas de cáncer en un momento en el que no han completado su proyecto familiar. Además, estas pacientes se han asociado con una disminución natural rápida de la reserva ovárica, pues presentan menopausia a edades más tempranas y niveles de hormona antimülleriana más bajos que las pacientes sin mutación.¹⁰

En pacientes con cáncer de mama positivo para BRCA1 y BRCA2, la criopreservación ovárica parece ser posible. No obstante, se ha asociado que las portadoras de BRCA1 tienen menor cantidad de ovocitos capturados posterior a una HOC. Desde un punto de vista de seguridad, los tratamientos para preservar la fertilidad no se han asociado con un mayor riesgo de cáncer ginecológico o de mama.⁵

Cáncer de testículo

Las espermatogonias son sensibles a la quimioterapia y radioterapia; el efecto depende de la dosis y puede no ser permanente. Algunas intervenciones quirúrgicas pélvicas pueden afectar la anatomía y el funcionamiento de los órganos reproductivos.

La criopreservación de espermatozoides obtenidos del líquido seminal es una estrategia que ha demostrado buenas tasas de éxito posterior a la desvitrificación. A pesar de esto, no se puede realizar en niños prepúberes que no han tenido maduración espermática.¹¹

Cáncer no gonadotrópico

Las enfermedades autoinmunes y hematológicas no oncológicas han sido un gran reto para su tratamiento. El uso de terapias inmunosupresoras con alquilantes, como la ciclofosfamida y el trasplante de células madre hematopoyéticas, tiene un riesgo particularmente alto para desarrollar IOP (64 a 85%) o falla testicular (50 a 90%).²

Otras alteraciones como presencia de tumores de ovario bilaterales, endometriosis ovárica grave o recurrente y torsión ovárica llevan a la reducción de la reserva ovárica y deben de ser consideradas de igual manera.³

¿A QUIÉN? INDICACIONES SOCIALES

Las parejas continúan posponiendo el momento de tener hijos hasta una edad más avanzada por diversas razones económicas, educativas y sociales. La presión personal y social de cumplir con la maternidad ha aumentado la demanda de servicios de las clínicas de fertilidad, a pesar de que la prevalencia de infertilidad permanece estable.¹²

Se reconoce que, después de los 35 años, la reserva ovárica disminuye de manera acelerada, y consigo las probabilidades de embarazo. Curiosamente, hoy en día el porcentaje de embarazos en mujeres mayores de 35 años ha aumentado. Esto se debe en gran parte a que las mujeres son parte del sistema laboral activo y retrasan su deseo reproductivo para alcanzar el crecimiento laboral deseado. La preservación de ovocitos les ha permitido continuar con su desarrollo laboral sin afectar su deseo reproductivo.³

El envejecimiento ovárico causa una pérdida de los folículos primordiales que se ve reflejado en la cantidad y la calidad; así, las TRA no pueden compensar completamente la disminución de la fertilidad relacionada con la edad, es decir, se tiene menor calidad ovocitaria y menor tasa de éxito.¹²

Se obtienen mejores resultados en la criopreservación de ovocitos de mujeres menores de 35 años, en las que la calidad y cantidad aún no tienen deterioro importante;

respecto a las mujeres mayores de 35 años, debemos concientizarlas a que lo realicen antes de los 35 años.¹³

La preservación de ovocitos ofrece una solución realista a la postergación de la maternidad. En un estudio realizado por van Loendersloot se demostró que tenía un mejor efecto costo-beneficio criopreservar ovocitos a los 35 años y usarlos a los 40 años, en vez de realizar un procedimiento de fertilización *in vitro* (FIV) a los 40 años.¹²

En la población mexicana se realizó una encuesta para evaluar la percepción de la fertilidad de 245 mujeres; en ésta, el 96% de ellas contaban con escolaridad de licenciatura y el 91% de ellas deseaba tener hijos. Asimismo, el 54% de ellas consideraba que el mejor momento para tener hijos era entre los 30 y 34 años, confirmando la hipótesis de los autores que la mujer sobreestima su capacidad fértil.

Con esto se concluye que el conocimiento de la fertilidad al inicio de la edad reproductiva puede disminuir el riesgo de subfertilidad a consecuencia de la edad y aumenta la conciencia de la criopreservación antes de los 35 años.¹⁴

¿CÓMO SE REALIZA? TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE ACUERDO CON EL TEJIDO

Existen diferentes técnicas para la criopreservación, tanto para embriones, como para ovocitos (congelación lenta o vitrificación). La vitrificación de ovocitos maduros se debe de reservar para mujeres en edad reproductiva que se les pueda retrasar el tratamiento gonadotóxico y realizar una HOC.²

En los hombres, la cirugía, la quimioterapia y la radiación pueden causar un daño permanente en la producción de espermatozoides y alterar la producción de testosterona.

Embrión

La vitrificación de embriones fue la primera técnica utilizada para la preservación de la fertilidad. Su uso tiene aproximadamente 30 años en las TRA con indicaciones específicas tales como: evitar complicaciones de embarazos múltiples, síndrome de hiperestimulación ovárica, diagnóstico genético preimplantacional y resultados no exitosos por niveles elevados de progesterona u otros riesgos no planeados de una transferencia de embriones en fresco.³

Actualmente, podemos considerar que las tasas de éxito en recién nacidos vivos son incluso mayores que en la transferencia de embriones en fresco, es decir, son técnicas seguras y eficientes, por lo que muchos autores están siguiendo la tendencia de hacer transferencias diferidas en todos sus ciclos.¹⁵

En cuanto a los pacientes oncológicos, esta técnica tiene excelentes resultados para la preservación de la fertilidad. Se considera que la tasa de éxito en pacientes con cáncer

es prácticamente similar a la de las pacientes que tuvieron un ciclo de FIV sin cáncer.²

A pesar de los buenos resultados, esta técnica requiere de una muestra espermática del compañero o del banco, lo que implica que la paciente debe decidir con prontitud qué muestra deberá fertilizar sus ovocitos, cuestión que puede generar ansiedad y cancelar el procedimiento. Además, ha sido centro de debate ético y legal sobre el destino de estos embriones si la paciente fallece o si la pareja se separa, por lo que se ha propuesto como opción más viable la criopreservación de ovocitos, al brindarle a la mujer una autonomía reproductiva.³

Óvulos

La vitrificación de ovocitos maduros ha tenido muy buenos resultados, gracias a las técnicas de deshidratación previa y al uso de crioprotectores, los cuales han demostrado que al desvitrificar el ovocito no sufre alteraciones en su estructura o composición de ADN, lo que permite una tasa de embarazo adecuada similar a la obtenida con ovocitos frescos. Para el año 2010, las tasas de supervivencia posterior a la desvitrificación eran de más del 90%.^{1,13}

En los programas de TRA, las principales indicaciones de criopreservación de ovocitos son: riesgos genéticos (BRCA, síndrome de Turner, X frágil), antecedentes de menopausia temprana, síndrome de hiperestimulación ovárica y donación de ovocitos. Recientemente las indicaciones sociales de retraso de la fertilidad se han vuelto populares.¹⁵

En 2014, un estudio con 14,328 ciclos comparó la tasa de éxito según la técnica de preservación de ovocitos, lo que demostró que la vitrificación es superior sobre la congelación lenta, técnica que se ha convertido en el estándar para la preservación de ovocitos.¹⁶

En el caso de las pacientes oncológicas, se realizó una evaluación en mujeres con cáncer que criopreservaron ovocitos con ambas técnicas y se obtuvo una tasa de recién nacidos vivos del 50% en mujeres con < 35 años, y del 22.9% en mujeres > 36 años al momento de la transferencia, los cuales son comparables con la transferencia de embriones de ovocitos frescos de mujeres sanas.

El análisis del éxito en el número de recién nacidos vivos en las pacientes que, por motivos oncológicos, criopreservaron ovocitos previamente al tratamiento y después hicieron uso de éstos, aún es corto, ya que esta práctica no tiene más que un par décadas. Sin embargo, los pocos estudios que existen hasta la fecha muestran resultados muy alentadores.²

Una de las ventajas en pacientes con cáncer es que las TRA actuales han demostrado que se puede iniciar una HOC en la fase lútea sin tener que esperar al inicio del ciclo

menstrual y, además, se pueden realizar dos estimulaciones en el mismo ciclo menstrual para aumentar el número de ovocitos obtenidos. La seguridad de estas técnicas dobles se ha demostrado con tasas de recién nacidos vivos sin aumento de aneuploidías, en comparación con el ciclo de HOC tradicional.¹⁷

Por todas estas razones mencionadas, la criopreservación de ovocitos maduros se ha vuelto el manejo de primera elección, tanto para indicaciones médicas como sociales. A pesar de las ventajas mencionadas, esta técnica requiere que la mujer se encuentre en edad postpuberal y pueda tener un retraso de un par de semanas previamente al tratamiento oncológico. Entonces, ¿qué podemos hacer con las mujeres prepúberes o que no puedan retrasar el tratamiento? Nuevas técnicas se han empleado como la recolección de ovocitos inmaduros y maduración *in vitro* o vitrificación de tejido ovárico, todas ellas con grandes expectativas de eficacia.²

Maduración *in vitro*

El concepto ha sido aplicado para pacientes con preservación de la fertilidad urgente. La técnica consiste en obtener ovocitos inmaduros en ciclos sin estimulación a los cuales se les realizará maduración *in vitro*, antes de la vitrificación o después de la vitrificación, con mejores resultados con la primera opción.

Para los pacientes oncológicos, especialmente en cáncer de mama, existen ventajas, pues no se emplean gonadotropinas exógenas ni se tienen elevaciones de estrógeno que pongan en riesgo el tratamiento de la paciente, además de que puede realizarse sin espera de tiempo.¹⁸ No obstante, la tasa de implantación es muy baja, con un 5.5 a 21.6%, y hay mayor tasa de pérdida gestacional temprana en comparación con las técnicas de FIV convencional.¹⁹

El desarrollo de la técnica y la evaluación de su papel en el tratamiento de la fertilidad están en curso, sin embargo, aún se necesitan más estudios para validar su función.

Tejido ovárico

La vitrificación de tejido ovárico –aunque es una técnica experimental– está comenzando a tener resultados positivos. Tiene la ventaja de poder realizarse sin demorar el tratamiento y, en caso de ser una patología quirúrgica, se puede realizar al mismo tiempo. Ya existen estudios de casos de recién nacidos vivos posteriormente al trasplante de tejido ovárico vitrificado en mujeres con cáncer en la infancia.²⁰

Esta técnica continúa siendo la única opción en pacientes pediátricos con urgencia de preservación y cáncer hormonodependiente. Ésta es mucho más compleja, pues

se requiere la conservación de múltiples tipos de células que varían en volumen y permeabilidad al agua.¹ Existen dos técnicas: la congelación lenta y la vitrificación. La más estudiada es la congelación lenta por el grupo del Dr. Donnez; sin embargo, no existe evidencia de que una sea superior a la otra.²¹

La reimplantación de este tejido, ya sea en la cavidad pélvica (ortotópica) o en cualquier otro lugar (heterotópica) tiene el potencial de restaurar la fertilidad y la secreción de hormonas ováricas. La técnica consiste en recuperar folículos primordiales de la corteza ovárica preservada y estimular su desarrollo. La ciclicidad menstrual se restaura de dos a tres meses posteriores a la implantación en el 95% de los casos. La duración del tejido es variable según el tamaño y la densidad folicular de éste, pero en promedio se calculan de cuatro a cinco años.²⁰

La recuperación de ovocitos maduros con FIV para su posterior criopreservación no altera la calidad ni la cantidad de éstos, y es una buena estrategia para aumentar la eficacia en las pacientes jóvenes que han sobrevivido al cáncer.²²

El primer embarazo con esta técnica se reportó en 2004 y, a la fecha, se calculan 130 nacimientos de tejido ovárico criopreservado. Una estimación basada en cinco centros principales (111 pacientes) indicó una tasa de embarazo del 29% y una tasa de nacidos vivos del 23% en pacientes con trasplantes ortotópicos.²¹

La técnica aún se considera experimental, sin embargo, tiene un potencial de crecimiento rápido y se considera como una alternativa eficiente en pacientes adecuadamente seleccionadas. Es importante recordar que existe el riesgo de reimplantar células malignas junto con el tejido ovárico, sobre todo en pacientes con casos de leucemias y cáncer de ovario.

En un estudio con 1,024 pacientes con preservación de la fertilidad por oncología, se compararon los resultados de vitrificación de ovocitos vs criopreservación de tejido ovárico y se encontró una mayor tasa de recién nacidos vivos en la vitrificación de ovocitos. A pesar de ello, la vitrificación del tejido ovárico demostró ser eficaz y restaurar la función ovárica con un embarazo natural, por lo que estos autores ya no la consideran una técnica experimental.²³

Líquido seminal

La criopreservación de semen convencional es una excelente técnica cuando existe la oportunidad de recolectar múltiples muestras, lo que brinda una gran oportunidad para la fertilidad futura, incluso si la muestra es de mala calidad o tiene alteraciones en su análisis.²

En pacientes en donde la calidad espermática es adecuada, se pueden realizar incluso técnicas de baja complejidad con inseminación intrauterina para lograr el embarazo.

Cuando tienen mala calidad o hay poca muestra, se prefieren TRA como la inyección citoplasmática de espermatozoides (ICSI), con una tasa de éxito hasta del 57%. Esta técnica es sólo efectiva para varones adultos y adolescentes.¹¹

Tejido testicular

La biopsia de tejido testicular para la criopreservación de espermatozoides se realiza en hombres jóvenes que no pueden producir una muestra de manera convencional (masturbación). Una vez extraídos los espermatozoides, se examinan los túbulos seminíferos y se extraen los espermatozoides maduros individuales y se criopreservan, cuya tasa de éxito es excelente.¹¹

La biopsia de tejido testicular en niños prepúberes no es una opción viable dada la inmadurez de los espermatozoides en los túbulos seminíferos. La maduración *in vitro* de espermatozoides aún es experimental, y no ha sido probado en humanos con éxito.²⁴

¿CUÁL ES EL FUTURO DE LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD?

Activación de folículos ováricos

El tejido ovárico criopreservado contiene folículos primordiales inmaduros que deben de activarse para comenzar a desarrollarse. Basados en esto, se han desarrollado las siguientes dos técnicas:

- Activación de los folículos primordiales *in vivo* mediante la fragmentación del tejido a trasplantar, lo que permite la interrupción de la vía de señalización de Hippo.
- Activación del folículo *in vitro*. Al actuar sobre la vía PI3K-PTEN-AKT-FOXO3 (inhibidores del enzima fosfatidilinositol 3-quinasa [PI3K] y de la enzima fosfatasa y tensina [PTEN], estimuladores de la proteína quinasa B [AKT], factor transcripcional forkhead box O3 [FOXO3]) regula la latencia del folículo primordial a nivel del ovocito.²⁵

Se están desarrollando protocolos de activación *in vitro* e *in vivo* en pacientes con falla ovárica, lo que obtiene óvulos maduros y nacimientos posteriores al FIV.

Cultivo de folículos *in vitro*

Con el fin de no realizar un trasplante de un tejido ovárico que conlleve el riesgo de volver a sembrar células cancerosas, se está estudiando el desarrollo de folículos *in vitro* y su maduración a partir de tejido ovárico criopreservado, es decir, un cultivo dinámico de múltiples

etapas que puede soportar la transición de los folículos en sus etapas cambiantes de desarrollo y sus implicaciones de competencia meiótica. Aún faltan más estudios para confirmar la seguridad y eficacia de los ovocitos derivados de este cultivo.²⁰

Ovarios artificiales

En pacientes cuyo riesgo de trasplante de células malignas es elevado, la generación de un ovario artificial podría implicar la solución. La alternativa consiste en colocar folículos preantrales aislados (lavados tres veces) junto con otras células ováricas ensambladas en una estructura 3D que permita a los folículos crecer y desarrollarse en un entorno similar a los ovarios. Una vez trasplantado se restaura la fertilidad y la función endocrina.²

Los estudios experimentales han resultado exitosos con crecimiento de folículos antrales después del autoinjerto, dentro la cápsula de fibrina en un modelo de ratón.³

¿CUÁNDO REFERIR AL BIÓLOGO DE LA REPRODUCCIÓN?

En el momento del diagnóstico todas las mujeres con cáncer tienen el derecho de ser informadas de las opciones para preservar su fertilidad sin comprometer los tratamientos de primera línea o los estudios diagnósticos de su patología de base.

La primera labor para que este derecho se pueda cumplir es educar, familiarizar y concientizar al personal de salud sobre las opciones de preservación que tienen estas pacientes, ya que sólo una pequeña fracción son remitidas al especialista de reproducción antes de empezar el tratamiento contra el cáncer.²⁶

Al recordar que la gonadotoxicidad es dependiente de la edad de la paciente, la dosis y el agente utilizado, el médico oncólogo puede tener una predicción sobre cuáles pacientes estará comprometida la fertilidad futura.

Existen estudios que demostraron que en niñas menores de 10 años no se compromete la reserva ovárica más allá del 10%; en cambio, en niñas de 11 o 12 años, la disminución puede ser mayor al 30%.²⁷

CONCLUSIONES

Las múltiples enfermedades oncológicas y no oncológicas pueden afectar la fertilidad y necesitan un manejo oportuno para preservar su fertilidad. Estos pacientes deben de ser asesorados con respecto a las consecuencias de la enfermedad y su tratamiento en la fertilidad, sobre todo en la época médica actual donde cada día son más elevadas las tasas de supervivencia.

Así, la recomendación es lograr una referencia temprana al especialista de reproducción sin que esto afecte el tratamiento del paciente. Existen muchas técnicas para lograr el objetivo sin aumentar los riesgos del paciente y con tasas de éxito adecuadas.

La criopreservación de embriones y ovocitos maduros son los métodos de primera línea para las mujeres, y la criopreservación de esperma para los hombres. Dichas técnicas han demostrado tasas de éxito similares a los pacientes que realizan TRA en fresco. La evidencia actual apunta a que nuevas técnicas más innovadoras, como la preservación de tejido ovárico, serán en un futuro la primera línea para la preservación de la fertilidad, pues restauran la función ovárica y permiten embarazos espontáneos.

La preservación de la fertilidad en niños prepúberes es más compleja, pues los espermatozoides aún son inmaduros y los métodos para superar esta barrera siguen en investigación en animales.

Las personas con cáncer están interesadas en discutir la preservación de su fertilidad, y es nuestra misión abordar las posibilidades que tienen antes de que comiencen un tratamiento.

REFERENCIAS

1. Gook DA, Edgar DH. Cryopreservation of female reproductive potential. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019; 55: 23-36.
2. Martínez F, International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril*. 2017; 108 (3): 407-415.
3. Donnez J, Dolmas M. Fertility preservation in women. *N Engl J Med*. 2017; 377 (17): 1657-1665.
4. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (19): 1994-2001.
5. Grynberg M, Raad J, Comtet M, Vinolas C, Cédric-Durnerin I, Sonigo C. Fertility preservation in BRCA-mutated women: when and how? *Future Oncol*. 2018; 14 (5): 483-490.
6. Cárdenas SJ, Bargalló RE, Erazo VA, Maafs ME, Poitevin CA. *Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario*. Quinta revisión. Colima, Masson Doyma. 2013.
7. Han W, Kang SY, Korean Breast Cancer Society. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2001; 119 (1): 193-200.
8. Schüring AN, Fehm T, Behringer K, Goeckenjan M, Wimberger P, Henes M et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297 (1): 241-255.
9. Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, Requena A, García-Velasco JA. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. *Hum Reprod Update*. 2016; 22 (3): 281-305.
10. Peccatori FA, Mangili G, Bergamini A, Filippi F, Martinelli F, Ferrari F et al. Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? *Hum Reprod*. 2018; 33 (2): 181-187.
11. Abram McBride J, Lipshultz LI. Male fertility preservation. *Curr Urol Rep*. 2018; 19 (7): 49.

12. Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet*. 2014; 384 (9950): 1311-1319.
13. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility reservation. *Fertil Steril*. 2016; 105 (3): 755-764. e8.
14. Soriano-Ortega KP, Carballo-Mondragón E, Roque-Sánchez AM, Durán-Monterrosas L, Kably-Ambe A. Percepción de fertilidad de mujeres en edad repro- ductiva de acuerdo a su edad. *Ginecol Obstet Mex*. 2017; 85 (6): 364-373.
15. Yurchuk T. Science of cryopreservation in reproductive medicine - Embryos and oocytes as exemplars. *Early Hum Dev*. 2018; 126: 6-9.
16. Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P, Vigilano V, de Luca R, d'Aloja P et al. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. *Fertil Steril*. 2014; 102 (1): 90-95. e2.
17. Sighinolfi G, Sunkara S, La Marca A. New strategies of ovarian stimulation based on the concept of ovarian follicular waves: from conventional to random and double stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2018; 37 (4): 489-497.
18. Oktay K, Buyuk E, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. *In vitro* maturation improves oocyte or embryo cryopreservation outcome in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20 (5): 634-638.
19. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. *In vitro* maturation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 99 (3): 663-666.
20. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9 (12): 735-749.
21. Kim SY, Kim SK, Lee JR, Woodruff TK. Toward precision medicine for preserving fertility in cancer patients: existing and emerging fertility preservation options for women. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27 (2): e22.
22. Dolmans MM, Marotta ML, Pirard C, Donnez J, Donnez O. Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes. *J Ovarian Res*. 2014; 7: 80.
23. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2018; 109 (3): 478-485.e2.
24. Gies I, Oates R, De Schepper J, Tournaye H. Testicular biopsy and cryopreservation for fertility preservation of prepubertal boys with Klinefelter syndrome: a pro/con debate. *Fertil Steril*. 2016; 105 (2): 249-255.
25. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (43): 17474-17479.
26. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (10): 1129-1136.
27. Jensen AK, Rechnitzer C, Macklon KT, Ifversen MR, Birkebæk N, Clausen N et al. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in a large cohort of young girls: focus on pubertal development. *Hum Reprod*. 2017; 32 (1): 154-164.