



Preservación de la fertilidad

Preservation of fertility

Alberto Kably Ambe,* Alejandro Sánchez Aranda†

Resumen

La capacidad reproductiva puede ser afectada por diferentes condiciones como son la edad, síndromes genéticos y en ocasiones tratamientos específicos que llegan a ser gonadotóxicos. La preservación de la fertilidad es una opción en individuos en edad reproductiva, dependiendo de la patología o el entorno socio-cultural. En los últimos años, por razones oncológicas y no oncológicas, así como personales, ha ido aumentando dramáticamente, y satisfacer esta demanda será un gran desafío en los próximos años. La referencia oportuna a un especialista en fertilidad se vuelve esencial. Actualmente se reportan altas tasas de éxito posteriormente a la utilización de estas técnicas.

Palabras clave: Preservación de fertilidad, criopreservación de ovocitos.

Summary

Age, genomic syndromes and treatments that result in gonadal toxicity can affect reproductive capability. Fertility preservation is an option for reproductive age population, depending on the pathology and social environment. In the last decade, fertility preservation has been increasing due to oncological and non-oncological reasons, meeting the demand will be a challenge in the future. A timely reference to a specialist is becoming essential. Currently, several techniques with high success rates had been established.

Keywords: Fertility preservation, oocytes cryopreservation.

INTRODUCCIÓN

El término preservación de la fertilidad ha sido acuñado para dar a entender el hecho de mantener tanto en el hombre, como en la mujer, la posibilidad reproductiva de concebir un embarazo posteriormente de haber culminado la edad fisiológica para realizarlo, o bien, el contar con algún problema de salud que, debido a los tratamientos que se requieran para curarlo, la capacidad fértil ha sido afectada; el ejemplo más icónico al respecto es, sin duda, el tratamiento con quimioterapia o radioterapia secundario al diagnóstico de cáncer. A medida que se abren las oportunidades educativas, laborales y profesionales las personas pueden elegir la posibilidad de lograr un embarazo y otras actividades, lo que ocasiona una alteración fundamental en el patrón temporal del comportamiento reproductivo. Este cambio se refiere a lo que Kohler et al., en el año 2002 acuñó por primera

vez como “transición de aplazamiento”, confirmado en 2009 por Goldstein et al.¹⁻³

De lo anterior se desprende entonces que, en términos generales, se puede decir que existen dos grandes grupos de indicaciones por las que la fertilidad deba o pueda ser preservada. El primero grupo corresponde a aquellas personas, fundamentalmente mujeres, que por razones biológicas tienen una limitación temporal mayor en la vida de sus gónadas, y que por motivos sociales, culturales y hasta económicos desean postergar el embarazo a edades en las que fisiológicamente ya no es posible. El segundo grupo corresponde a aquellos sujetos (hombres y mujeres) que cursan con enfermedades que afectarán su fertilidad.¹

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

La capacidad reproductiva puede verse seriamente afectada por la edad, además de diferentes afecciones inclui-

* Director del Centro Mexicano de Reproducción Humana. Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM).

† Ginecología y Obstetricia. Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana. Coordinador Clínico del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM).

Correspondencia:

Dr. Alberto Kably Ambe

Correo electrónico: drkably@gmail.com

www.medigraphic.com/actamedica

das síndromes genéticos, y también por los tratamientos, especialmente aquellos con toxicidad gonadal. La preservación de la fertilidad es un problema fundamental para las personas en edad reproductiva, tanto hombres como mujeres, o niños y niñas prepúberes cuya fertilidad futura puede verse comprometida. Existe un consenso general sobre la necesidad de brindar asesoramiento sobre las opciones de preservación, actualmente disponibles para todas las personas que lo desean. La referencia oportuna a un especialista en fertilidad se vuelve esencial para tomar decisiones de preservación informadas. En la actualidad, existen técnicas que están bien establecidas, mientras que otras aún se consideran experimentales. Las técnicas actualmente disponibles para la preservación de la fertilidad pueden clasificarse en función de su grado de aplicación clínica, que a su vez dependen de las evidencias existentes con respecto a su eficacia y seguridad.^{4,5}

Edad materna avanzada

La edad materna avanzada (AMA) es un problema crítico clínica y socialmente. En la actualidad la proporción de mujeres que retrasan la maternidad hasta fines de la tercera y cuarta década de la vida ha aumentado considerablemente. En los últimos veinte años se reporta un aumento del 150% de nacimientos en mujeres por arriba de los 35 años, especialmente en las sociedades occidentales. Esto se considera un fenómeno demográfico en el que se observa un retraso en el tiempo de la primera concepción de la mujer, y esto lleva a que la infertilidad social se convierta en un problema médico. Retrasar la maternidad puede dar a las mujeres la oportunidad de avanzar en sus carreras, volverse más estables financieramente, encontrar una pareja o estar más saludables antes de tener hijos, así como una idea difusa y engañosa de que las técnicas de reproducción asistida pueden compensar la disminución natural de la infertilidad con el envejecimiento. Con la introducción de los métodos anticonceptivos en la década de 1960 y las nuevas estrategias anticonceptivas altamente efectivas, las mujeres son capaces de controlar su propia reproducción. La disponibilidad de estos métodos anticonceptivos proporcionó una herramienta para una emancipación más amplia y no dedicarse exclusivamente al papel de madre.^{6,7}

El último censo nacional (National Vital Statistics Reports) de Estados Unidos publicado en noviembre del 2018 menciona que la tasa de recién nacido en mujeres menores de 39 años disminuyó 2% respecto al 2016. Se observó un cambio significativo en mujeres mayores de 40 años con un crecimiento del 2% respecto al 2016 y un 14% en comparación al 2010. La edad para ser padres por primera vez se ha incrementado durante las últimas décadas; en los países desarrollados la edad media para la

concebir el primer embarazo es a los 29 años y un 13% de las mujeres son mayores de 35 años. Sin embargo, desde una perspectiva estrictamente biológica, la transición de posponer la maternidad ha tenido como resultado que las parejas tengan hijos en un periodo en que la fertilidad de las mujeres ya está en declive, el número de ovocitos disminuye de forma natural y progresiva a través del proceso de atresia, (aproximadamente de uno a dos millones de ovocitos al nacer, 300,000-500,000 en la pubertad y 25,000 a la edad de 37 años). Por este motivo, la fertilidad de las mujeres disminuye gradualmente, lo que refleja una disminución en la calidad del ovocito y, por consiguiente, de la denominada reserva ovárica. Para una mujer que tiene menos de 30 años la posibilidad de embarazo por ciclo es aproximadamente entre un 12 a 15% y por arriba de 40 años menor al 5%. Esto ocasiona un aumento en la demanda de servicios de las clínicas de infertilidad y actualmente los procedimientos utilizados para asistir la reproducción son incapaces de cubrir por completo los efectos deletéreos de la edad; la tasa de éxito es de 41% en mujeres de 35 años y de 4% después de los 42 años. Asimismo, existen enfermedades durante la etapa fértil de la mujer que pueden disminuir su capacidad reproductiva, y frecuentemente se realizan intervenciones quirúrgicas ováricas que disminuyen la reserva ovárica y que afectan la fertilidad.⁸⁻¹⁰

Cáncer

El interés por la preservación de la fertilidad en pacientes que han de someterse a tratamientos gonadotóxicos está en aumento, esto se debe a varias razones: en primer lugar, existe un incremento progresivo en las últimas décadas en la supervivencia de los pacientes afectados de cáncer, sobre todo en edades infantiles, básicamente por la mejoría de los tratamientos. Se estima que uno de cada 250 adultos será sobreviviente de un cáncer infantil y es importante mencionar que el 5% de los cánceres tienen lugar en pacientes de menos de 35 años de edad. Actualmente cerca del 85% de los tumores en niños y jóvenes pueden ser tratados con éxito, con una buena expectativa de vida.¹¹

El aumento progresivo de la supervivencia en los enfermos de cáncer ha de ir paralelo a la mejora de su calidad de vida, lo que minimiza los efectos secundarios de los tratamientos a los que han de someterse. Por este motivo muchas sociedades médicas han publicado ya sus recomendaciones al respecto (ASRM, ACOG). Es de destacar la recomendación publicada por la American Society of Clinical Oncology que menciona la preservación de la fertilidad como una opción en estos pacientes. El aspecto fundamental en la atención de la paciente en riesgo de perder su fertilidad es la correcta valoración del grado de

lesión gonadal, pero básicamente habremos de tener en cuenta dos factores: el grado de toxicidad del tratamiento y la edad de la paciente. Muchas formas de cáncer están asociadas con la calidad del semen alterada o la función ovárica en el momento del diagnóstico de cáncer. Sin embargo, el principal efecto sobre la fertilidad se debe a los tratamientos comúnmente utilizados, como la quimioterapia con agentes alquilantes y la radiación pélvica. La falla gonadal que resulta de estos tratamientos puede afectar diferentes aspectos de la salud reproductiva, incluidos el desarrollo puberal, la producción de hormonas y la función sexual en adultos.^{1,5,12}

Finalmente, las intervenciones quirúrgicas pélvicas para enfermedades malignas o benignas pueden afectar la anatomía o el funcionamiento normal de los órganos reproductivos. La quimioterapia y la radioterapia pueden inducir insuficiencia ovárica prematura en las mujeres. El daño ovárico depende de las dosis y las drogas y aumenta a medida que el paciente envejece. La radioterapia también puede afectar el útero, lo que lleva a una reducción de la vascularidad, daño del miometrio (fibrosis) y la insuficiencia dependiente de hormona. La fertilidad también puede verse afectada por la extirpación quirúrgica o el daño a los órganos reproductivos.

Criopreservación de ovocitos

La criopreservación de ovocitos es una nueva opción para las mujeres que desean postergar la maternidad. Esta tecnología puede proteger su potencial reproductivo contra la amenaza del tiempo. 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. A pesar de mencionar todo lo anterior, varios estudios han demostrado que muchas personas no son lo suficientemente conscientes de la disminución natural de la fertilidad relacionada con la edad. En un estudio, el 79% de 178 mujeres que se sometieron a criopreservación electiva de ovocitos lamentaron que no habían iniciado el proceso antes. Esta falta de conciencia sobre el conocimiento de la fertilidad femenina afecta la toma de decisiones informadas en una población que está retrasando cada vez más la maternidad. En 2013, la ASMR eliminó la designación experimental de la criopreservación de ovocitos y ocasionó que los centros realizaran criopreservación electiva de ovocitos o lo que comúnmente se denomina en la literatura “congelación social de óvulos” en Europa y América del Norte. En un estudio en Suecia, en el año 2015 demostró que las personas consideran realizar criopreservación de ovocitos cuando existe una indicación médica (oncológica) pero no electiva para conservar la

fertilidad en caso de postergar la maternidad. En 2015, en los Estados Unidos, se reportaron 7,518 ciclos de bancos de ovocitos, el doble que en 2012.¹³⁻¹⁵

En 1970 científicos comenzaron a desarrollar técnicas de criopreservación de ovocitos. Esta técnica fue diseñada originalmente para ayudar a las mujeres a preservar la fertilidad antes de someterse a cirugías o tratamientos como la quimioterapia que podrían ocasionar infertilidad, sin embargo, actualmente está siendo utilizada por mujeres sanas y fértiles. En 1983, Trounson et al. fueron los primeros en sumergir un ovocito directamente en nitrógeno líquido con aceptables tasas de supervivencia y fertilización, pero bajas de segmentación; en 1984 Zeilmaker et al. comunicaron el primer nacimiento luego de transferir embriones descongelados. El primer nacido de un ovocito criopreservado fue reportado por Chen en 1986, quien utilizó la congelación lenta y dimetilsulfóxido (DMSO); esta técnica fue mejorando a través de los años y se han logrado muchos avances en este campo. La investigación se ha acelerado debido a restricciones legales y preocupaciones éticas relacionadas con el almacenamiento de embriones. Ahora, las técnicas mejoradas y las tasas de éxito han llevado a la aplicación de la criopreservación de ovocitos para muchas indicaciones diferentes, incluida la disminución de la fertilidad relacionada con la edad.

La ineficiencia de las técnicas convencionales de congelación lenta impidió durante décadas la implementación generalizada de la criopreservación de ovocitos en la práctica clínica. Con la introducción de la vitrificación, este tema avanzó significativamente, ya que se eliminó la formación de cristales de hielo, lo que dio lugar a resultados favorables comparables a los logrados con ovocitos frescos. Actualmente los estudios demuestran pruebas tranquilizadoras de que los embarazos y los recién nacidos concebidos después de la vitrificación de ovocitos no están asociados con un mayor riesgo o resultados adversos obstétricos y perinatales. En el año 2009 se publicó una amplia revisión de nacimientos obtenidos mediante óvulos congelados (1986-2008) con 609 recién nacidos vivos (308 congelación lenta, 289 vitrificación y 12 de ambos métodos) donde no se observaron más anomalías congénitas que en el resto de la población general (1.3%).¹⁶

Al ofrecer la criopreservación de ovocitos, los profesionales de salud y las clínicas deben evitar presentar esta opción como una garantía para una futura reproducción exitosa. Las mujeres deben ser informadas adecuadamente sobre la naturaleza y los riesgos del procedimiento, las condiciones bajo las cuales pueden almacenarse sus ovocitos, el marco de tiempo dentro del cual pueden usarse y los costos del procedimiento, almacenamiento y uso en un futuro. También deben ser informadas de que el procedimiento debe realizarse a una edad relativamente

temprana y, si es posible, antes de los 35 años. Aunque no debe recomendarse para mujeres mayores de 38, pueden existir casos en los que una evaluación previa de la reserva ovárica justifique el procedimiento.

Actualmente se estima que se necesitan entre 8 y 12 ovocitos en metafase II (MII) para obtener un 59% de posibilidades de embarazo y para llegar a un 80% se necesitarán unos 20 ovocitos MII. Dicho de otra forma, la posibilidad de embarazo por ovocito descongelado (desvitrificado) es del 4-6%. No debemos olvidar que el éxito obtenido con esta técnica vendrá determinado por la edad de la paciente que condiciona la respuesta al tratamiento, el número de ovocitos obtenidos, los embriones resultantes y la calidad de los mismos.

Como parte de la concientización integral sobre la fertilidad en la edad adulta, es importante comprender los riesgos y beneficios de la criopreservación de ovocitos como una opción potencial para las mujeres jóvenes que aún no tienen planes concretos de tener hijos para tomar decisiones informadas. En general, las investigaciones muestran que las mujeres más jóvenes, de 18 a 24 años de edad, tienden a tener un conocimiento menos preciso de los factores que afectan la capacidad y el tiempo para concebir, incluido el avance de la edad. En Alemania, sólo la mitad de los estudiantes universitarios estaban familiarizados con el concepto de criopreservación de ovocitos y de los que estaban familiarizados con el procedimiento sólo una pequeña minoría lo consideraría una opción para ellos mismos.

Existen casos donde ambas parejas desean postergar la paternidad, motivo por el cual se puede ofrecer otro procedimiento de eficacia y seguridad demostrada, éste es la criopreservación de embriones generados a partir de ovocitos de la paciente. Las limitaciones fundamentales de esta alternativa es la necesidad de gametos masculinos. En muchos casos, las pacientes que desean la preservación de la fertilidad no disponen del tiempo necesario para ser tratadas con fecundación *in vitro*, ya que no puede demorarse ni dos semanas debido a casos especiales como tratamientos oncológicos. 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.^{5,17,18}

Criopreservación de tejido ovárico

Esta es una técnica mediante la cual se han conseguido hasta el momento siete embarazos. Se indica cuando no se dispone de tiempo para realizar una estimulación ovárica para criopreservar ovocitos o embriones. Se basa en la supervivencia a los procesos de congelación y descongelación de los folículos primordiales presentes en el córtex ovárico. Los folículos primordiales con ovocitos inmaduros

en su interior pueden ser criopreservados directamente sin necesidad de una estimulación hormonal previa, por lo que este procedimiento puede indicarse y realizarse de una manera rápida sin tiempo de demora. Los folículos primordiales son menos sensibles a las lesiones de congelación pues son de tamaño pequeño, con una actividad metabólica disminuida y sin zona pelúcida. Las primeras tasas de supervivencia del tejido y su posterior funcionalidad fueron observadas en un primer momento en experimentación animal.¹⁴⁻¹⁹

La técnica consiste en la realización de una laparoscopia para obtener una muestra del córtex ovárico (biopsia amplia, ooforectomía, decortización ovárica unilateral) para en el mismo momento realizar la escisión de la pieza en varias piezas de un milímetro de grosor para que el crioprotector pueda difundir fácilmente. Posteriormente se realiza la congelación del tejido. Parte de éste es estudiado para descartar presencia de micrometástasis. En un segundo momento, una vez que la paciente está libre de enfermedad el tiempo suficiente como para permitirle un embarazo, se realiza el implante del injerto ovárico. Éste se puede realizar de manera heterotópica o bien ortotópica. Las gestaciones conseguidas hasta el momento se han realizado con injertos ortotópicos, es decir, reintroduciendo parte del tejido criopreservado una vez descongelado a nivel de la superficie medular del ovario contralateral o bien en la fosa ovárica. En el heterotópico se implanta en un lugar fácilmente asequible y bien vascularizado, a nivel subcutáneo o intramuscular, como puede ser a nivel de los rectos anteriores en la zona abdominal o bien en la zona braquial. En el trasplante ortotópico la función del tejido se recupera en pocas semanas, aunque ya se ha observado que su duración es limitada en el tiempo (máximo de tres años). La gestación conseguida puede ser espontánea o bien mediante un proceso de fecundación *in vitro*.^{19,20}

Criopreservación de semen

La crioconservación de espermatozoides es el único método establecido de preservación en varones adultos y adolescentes. Las alternativas a la obtención de muestras de semen mediante la masturbación incluyen métodos de eyaculación asistida, como la estimulación vibratoria del pene o la electroeyaculación. La criopreservación de semen debe ofrecerse a todos los pacientes diagnosticados de cáncer tan pronto como sea posible y antes de iniciar cualquier terapia. Los diferentes especialistas implicados en los tratamientos, antes de empezar la quimioterapia o radioterapia deben conocer los procedimientos que probablemente afectarán la fertilidad, y el manejo del postratamiento de la infertilidad. Es aconsejable que los

pacientes congelen tantas eyaculaciones como sea posible antes de comenzar el tratamiento oncológico. Sin embargo, esto dependerá del tiempo que tendrán antes de iniciar el tratamiento por el cáncer. En caso de disponer de tiempo suficiente antes del tratamiento, factores tales como el volumen, concentración espermática y movilidad, serán decisivos para el número de congelaciones. En pacientes normozoospérmicos, tres o cuatro eyaculaciones son suficientes para su utilización posterior.^{1,4}

Con las actuales técnicas de reproducción asistida se han reportado embarazos y nacimientos empleando espermatozoides criopreservados de pacientes con cáncer sin un aumento del riesgo de anomalías congénitas e independientemente del tiempo de almacenamiento. Las tasas de éxito de la crioconservación de semen han aumentado considerablemente con los avances en la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, con tasas de embarazo de hasta el 57% y de recién nacido del 62% en una cohorte de 272 hombres con cáncer, que fue significativamente mayor que la de la población normospermática comparativa sin cáncer.⁴

CONCLUSIÓN

Además de la utilización en mujeres con afecciones médicas graves, la criopreservación de ovocitos representa una opción atractiva para aquellas mujeres que desean aplazar la maternidad hasta una edad más avanzada. La criopreservación de ovocitos y espermatozoides, con el asesoramiento adecuado, se recomienda a los pacientes que se enfrentaran a una infertilidad debido a quimioterapia u otras terapias gonadotóxicas. Se recomienda que los pacientes sean bien informados sobre la eficacia, así como sobre los riesgos, costos y las alternativas a la criopreservación electiva.

Es bien cierto el hecho de que, sobre todo en países como México, no existe aún una cultura del médico ni del paciente que no sienten el momento adecuado para tomar la decisión de preservar sus espermas u óvulos cuando están en el trance diagnóstico de una enfermedad maligna y suelen dar prioridad a ésta y menospreciar la necesidad futura, ya que más del 80% llegarán a la edad reproductiva y muchos de ellos con sus gónadas dañadas.

Hay que distinguir ciertamente lo experimental de lo comprobado y ser muy cautos al establecerle un pronóstico al paciente. Éste depende mucho de la experiencia del centro en este tipo de tecnología y de no traspasar resultados de la bibliografía a los propios. No obstante lo anterior, se debe concluir que la preservación de la fertilidad es un hecho indiscutible en los tiempos actuales que requerirá –como se ha mencionado– concientización y culturización de médicos y pacientes.

REFERENCIAS

1. Martinez 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.
2. Kohler H, Billari F, Ortega J. The emergence of lowest low fertility in Europe during the 1990s. *Popul Dev Rev.* 2002; 28 (4): 641-660.
3. Goldstein JR, Sobotka T, Jaslioniene A. The end of lowest-low fertility? *Popul Dev Rev.* 2009; 35 (4): 663-700.
4. Ethics Committee of ASRM. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 100 (5): 1224-1231.
5. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med.* 2017; 377 (17): 1657-1665.
6. Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Smith M, Noyes N. What do reproductive-age women who undergo oocyte cryopreservation think about the process as a means to preserve fertility? *Fertil. Steril.* 2013; 100 (5): 1343-1349.
7. Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, te Velde E, ESHRE Reproduction and Society Task Force. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update.* 2011; 17 (6): 848-860.
8. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final data for 2017. *Natl Vital Stat Rep.* 2018; 67 (8): 1-55.
9. Speroff L, Fritz M. *Técnicas de reproducción asistida en endocrinología ginecológica clínica y esterilidad.* 8^a. ed Madrid. Lippincott Williams & Wilkins. 2015. pp: 1215-1274.
10. Soriano KP, Carballo E, Roque AM, Durán L, Kably A. Percepción de fertilidad de mujeres en edad reproductiva de acuerdo a su edad. *Ginecol Obstet Mex.* 2017; 85 (6): 364-373.
11. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (19): 2500-2510.
12. ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2012; 29 (6): 465-468.
13. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Oocyte or embryo donation to women of advanced age: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 100 (2): 337-340.
14. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9 (12): 735-749.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol.* 2014; 123 (3): 719-721.
16. Gook DA. History of oocyte cryopreservation. *Reprod Biomed Online.* 2011; 23 (3): 281-289.
17. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Planned oocyte cryopreservation for women seeking to preserve future reproductive potential: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2018; 110 (6): 1022-1028.
18. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril.* 2016; 105 (3): 755-764.
19. Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril.* 2015; 104 (5): 1097-1098.
20. Diaz-Garcia C, Domingo J, García-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.