

ACTUALIZACIÓN EN FERTILIDAD

Criopreservación ovárica y su aplicación en endocrinología pediátrica

María Chueca Guindulain¹, Amaia Martínez Carrasco², Sara Berrade Zubiri¹, Teodoro Dura Travé¹, Jesús Zabaleta Jurío²

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

²Unidad de Fertilidad. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Resumen

La criopreservación ovárica es una técnica todavía experimental que pretende conservar la fertilidad de mujeres en las que existe riesgo futuro de perderla. Se ha empleado sobre todo en pacientes oncológicas con alto riesgo de pérdida de fertilidad, y que no son candidatas a criopreservación de ovocitos o embriones previo al tratamiento gonadotóxico, fundamentalmente porque la urgencia del tratamiento del cáncer no permita esperar a la realización de dichos procedimientos. En niñas y adolescentes es actualmente la única opción posible de preservar su fertilidad. Además, la técnica se ha extendido a otras mujeres con riesgo de infertilidad por problemas renales o enfermedades reumáticas tratadas con altas dosis de ciclofosfamida, y aquellas con síndrome de Turner mosaico, entre otras. Hasta la actualidad han nacido más de 160 niñas, la mayor parte de mujeres en edad fértil cuando se realizó la criopreservación, y solo se ha reportado un caso tras la criopreservación en niña prepuberal. Aunque la experiencia científica y las consideraciones psicológicas apoyan la realización de esta técnica, existen ciertas consideraciones éticas que deberíamos valorar. Es fundamental que el personal sanitario involucrado en el cuidado de estas pacientes aborde el tema de la fertilidad en todas las niñas y adolescentes que, por su condición o tratamientos futuros, estén en riesgo de infertilidad, para que conozcan la situación, se ofrezcan las posibles opciones a tiempo y así puedan decidir su mejor curso de acción.

Abstract

Ovarian cryopreservation is an experimental technique that aims to preserve fertility in patients at risk of losing

it. It has been used mainly in oncological patients of childbearing age, not candidates for cryopreservation of oocytes or embryos prior to gonadotoxic treatment. The urgency of cancer treatment makes performing such procedures unsuitable due to the waiting involved. In girls and adolescents it is currently the only possible option to preserve their fertility. In addition, the technique has been extended to others with risk of infertility due to kidney problems, rheumatic diseases treated with high doses of cyclophosphamide, and those with Turner syndrome, among others. Up to now, more than 160 children have been born, most of them from women of childbearing age when cryopreservation was performed, and only one birth has been reported after cryopreservation in a prepubertal girl. Although psychological considerations support the realization of this technique, there are certain ethical considerations that we should assess. It is essential that the health personnel involved in the care of these patients address the issue of fertility in all girls and adolescents who, due to their condition or future treatments, put their fertility at risk, so that they know the situation. We must ensure the possible options are offered on time and the girl-adolescent and her family can decide their best course of action.

1. Introducción

Las tasas de supervivencia del cáncer infantil se sitúan actualmente por encima del 80% a los 5 años, y muchos sobreviven bien entrada la edad adulta. Esto ha sido posible gracias a los avances en los tratamientos de quimioterapia, radioterapia y cirugía. Entre los efectos secundarios de dichos tratamientos se presenta la alteración de la fertilidad, que va a condicionar la calidad de vida de las supervivientes.

La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) reconoció la importancia de preservar la fertilidad (PF) al desarrollar la guía clínica en 2006, actualizada en 2013, en la que se recomienda abordar los aspectos de la fertilidad en todas las pacientes en los que esta puede estar afectada⁽¹⁾.

En el caso de los niños-adolescentes se debería informar a sus padres o responsables antes de iniciar los tratamientos para el cáncer que puedan reducirla, o cuando se conozca que el paciente está en riesgo⁽¹⁾, para maximizar las opciones disponibles, y referir a subespecialistas en caso de procedimientos no disponibles en nuestros centros. A pesar de estas recomendaciones, muchos oncólogos no abordan el tema, por falta de preparación, edad joven de las pacientes, desestimar la importancia del tema, u otros motivos, y son pocos los pacientes bien informados al tiempo del diagnóstico⁽²⁾. Es cierto que este periodo es especialmente estresante y abrumador para las familias, y todo ello hace que la decisión sea difícil. Para mejorar este proceso se han desarrollado herramientas, como la publicada por Kemertzis y colaboradores⁽³⁾ y otras on line⁽⁴⁾, que ayudan en la toma de decisiones.

En el caso del cáncer, y también en enfermedades autoinmunes, todos los agentes quimioterápicos deberían ser considerados como causantes posibles de alteraciones en la fertilidad; aunque pueden no ser causa inmediata de insuficiencia ovárica, pueden causar una disminución de los años reproductivos de la mujer⁽⁵⁾. El grado de toxicidad sobre el ovario depende de la edad de la paciente (siendo en menores de 10 años del 10% frente al 30% en las de 11 y 12 años)⁽⁶⁾ y del tipo de quimioterapia o régimen de radiación⁽⁷⁻¹⁰⁾, condicionado por su tipo de cáncer (Tabla 1).

El fallo ovárico agudo, definido como amenorrea primaria o secundaria permanente tras un tratamiento de alto riesgo, ocurre en alrededor del 6% de las pa-

cientes tratadas por cáncer⁽¹¹⁾, habitualmente tras quimioterapia altamente gonadotóxica como el uso de agentes alquilantes antes del trasplante de médula ósea o tras irradiación pélvica o corporal total.

Las diferentes guías recomiendan claramente PF en el grupo de pacientes con cáncer y alto riesgo de perder su fertilidad, pero muestran diferencias en los grupos de riesgo intermedio y bajo. No obstante, hay que recordar que todas las pacientes supervivientes del cáncer tienen una reserva ovárica disminuida en comparación con los controles⁽¹²⁾, por lo que se recomienda realizar un consejo apropiado en función del riesgo de fallo ovárico sin desestimar a las pacientes de riesgo medio y bajo incluso si no se ofertó la preservación de la fertilidad en el momento del diagnóstico.

Personas con disforia de género que se van a tratar para adecuarse a su género sentido, y otros pacientes con alteraciones genéticas o de la diferenciación sexual se encuentran también en riesgo de perder su fertilidad.

Existen unas técnicas estándares de preservar la fertilidad como son la criopreservación de ovocitos y de embriones que se utilizan en mujeres en edad fértil y otras que su eficacia no está demostrada, como es el tratamiento con análogos de LHRH para frenar la activación del ovario. También se emplean en la práctica clínica, en mujeres pre y postpuberales, la técnica de transposición del ovario, para colocarlo fuera del campo de la radiación, y preservar la fertilidad. Por último, la criopreservación del ovario sigue siendo una técnica invasiva, experimental, con buenos resultados en pacientes en edad fértil, pero con escasos datos sobre la futura fertilidad tras su uso en edad pediátrica.

No hay duda de los beneficios psicológicos-emocionales de la PF después del diagnóstico del cáncer⁽¹³⁾, pero quedan muchas cuestiones éticas a resolver.

Tabla 1. Riesgos tras el tratamiento de los cánceres más comunes en la infancia y adolescencia.

Riesgo de esterilidad en mujeres en relación con el cáncer ⁽⁵¹⁾		
bajo (<20%)	intermedio (20-80%)	alto (>80%)
- Leucemia - Tumor de Wilm - Sarcoma de tejidos blandos (estadio I) - Tumor de células germinales - Tumores de células de la granulosa - Retinoblastoma - Tumor cerebral: Solo cirugía	- Leucemia mieloblástica aguda - Hepatoblastoma - Osteoblastoma - Sarcoma de Ewing - Sarcoma de tejidos blando (estadios II o III) - Neuroblastoma - Linfoma no Hodgkin - Enfermedad de Hodgkin con tratamiento alternativo - Tumor cerebral: Radioterapia craneoespinal	- Irradiación corporal total - Radioterapia pélvica - Quimioterapia condicionada por trasplante de médula ósea - Tratamiento con fármacos alquilantes para enfermedad de Hodgkin - Sarcoma de tejidos blandos (estadio IV) - Sarcoma de Ewing metastásico

En este artículo se revisa la técnica de la criopreservación ovárica, los resultados actuales, las nuevas indicaciones que se van incorporando y las cuestiones éticas que plantea.

2. Técnica de criopreservación ovárica

Las técnicas que se emplean para la preservación de la fertilidad en niñas y adolescentes son más limitadas que en mujeres adultas. Siempre que existan, se deben utilizar métodos con eficacia demostrada y de práctica clínica habitual, siendo la criopreservación de ovocitos el método preferido en mujeres postpuberales. Para los pacientes prepuberales solamente existen métodos experimentales. Tales procedimientos se deberían realizar dentro de protocolos aprobados por los correspondientes comités de ética clínica y de investigación.

Las diferentes opciones disponibles son:

- **La vitrificación de ovocitos.** Se considera atención estándar desde 2012 según la Sociedad estadounidense de medicina reproductiva, y se utiliza en mujeres en edad fértil; este proceso requiere de un período de estimulación hormonal y posterior sedación para la extracción de los óvulos. Se podría valorar realizar en adolescentes que hayan finalizado la pubertad. Técnicamente es fácil de realizar en cualquier laboratorio de Reproducción Asistida (RA), con buenos resultados tras la descongelación y se conocen un gran número de niños nacidos con el uso de óvulos criopreservados.
- **La criopreservación de corteza ovárica (CCO).** Se presenta como la única alternativa de criopreservación en la etapa prepúber, que además permite disponer de folículos primordiales desde edades muy tempranas. Técnicamente es más complicada de realizar que la vitrificación de ovocitos, ya que, no en todos los hospitales, clínicas y laboratorios de RA se dispone del equipo humano y de las técnicas para su realización. Es por tanto un entorno multidisciplinar que aglutina diferentes especialidades, entre las que cabe destacar Ginecología, Reproducción Asistida, Endocrinología, Cirugía y Criobiología. Si bien se trata de un notable éxito científico, no es menos cierto que todavía quedan cuestiones por resolver a la hora de unificar criterios que aseguren la mayor eficiencia y seguridad en la aplicación de este avance técnico. La indicación de la técnica en niños pequeños requiere un análisis más riguroso, dada la escasez de datos reportados en estas edades.

El tejido ovárico habitualmente se extrae mediante cirugía laparoscópica bajo anestesia general. En niñas prepuberales se suele extirpar un ovario completo y en las que están en pubertad se realizan múltiples

biopsias. Se seccionan bloques de corteza ovárica, aproximadamente el 50% del total del tejido ovárico, para contar con tejido suficiente para criopreservar y tener posibilidades de fertilidad futura; debe evitarse la electrocoagulación cuando se obtiene el tejido ovárico, ya que se pueden dañar los folículos primordiales.

En relación con el tamaño de los fragmentos, es fundamental que el espesor de la corteza ovárica sea lo suficientemente fino para asegurar la correcta difusión de la solución crioprotectora, garantizando la presencia de estructuras foliculares, especialmente los tipos más inmaduros, recomendándose grosores entre 1 y 2 mm. En general, la corteza ovárica se fragmenta en trozos con un tamaño desde 1x2 mm hasta 5x10 mm. Poirot y col⁽¹⁴⁾ han calculado la densidad esperada de folículos primordiales y primarios en función de la edad, resultando ser entre 350-400/mm³, antes de los 10 años; 70-80/mm³, entre 10 y 15 años; 30-35/mm³, entre 15 y 34 años. De acuerdo con estos datos, se puede estimar el tamaño de los fragmentos a procesar para contener una cantidad suficiente de folículos primordiales y primarios, sugiriéndose una cifra al menos 1000, para que la técnica sea efectiva. No hay que olvidar que tras la criopreservación y descongelación se produce una pérdida de folículos funcionales. Por esta razón, es conveniente conocer el rendimiento del protocolo utilizado en cada centro e informar a la paciente que todavía se trata de una técnica experimental.

En todos los casos, el tejido se extrae con una bolsa laparoscópica y se transfiere al especialista en reproducción para su inmediata manipulación. En la actualidad, la congelación lenta es el método de almacenamiento más utilizado para la conservación de corteza ovárica, frente a la rápida o ultrarrápida. La congelación lenta se consigue con la utilización de congeladores programables que garantizan un control sobre el proceso. Se reduce la temperatura alrededor de 0,3°C/min hasta conseguir alcanzar los -196°C, momento en el que se puede introducir el material en Nitrógeno líquido⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

El procedimiento no precisa de la estimulación ovárica ni retrasa significativamente el tratamiento del cáncer. Además, se debe analizar la presencia de células malignas en las muestras recogidas.

Desvitrificación/descongelación

Una vez las pacientes hubieran fracasado en el intento de gestación de forma natural o con otras técnicas de reproducción, y solicitaran el uso de sus ovocitos o su tejido ovárico criopreservado se pondrían en marcha los mecanismos para la descongelación de su material criopreservado.

El método utilizado para la congelación va a determinar el tipo de descongelación a emplear. Tomando

como punto de partida la temperatura de almacenamiento en la fase líquida del nitrógeno (-196°C), si el tejido se ha congelado con la modalidad lenta o la normal, se requiere una primera etapa de calentamiento lento (a temperatura ambiente durante un minuto aproximadamente) seguida por la inmersión en un baño a 37°C ⁽¹⁸⁾. Una vez descongelado el tejido, hay que retirar la solución crioprotectora⁽¹⁹⁾. Los estudios que investigan los efectos del daño de la criopreservación en el tejido ovárico son limitados, al compararlos con aquellos que estudian los mismos efectos en los ovocitos. A diferencia de una célula aislada, la criopreservación de tejido presenta serias restricciones físicas que interfieren con la congelación y, debido a que se trata de una estructura multicelular, la dinámica de penetración del crioprotector es sumamente importante para la supervivencia post-descongelación del tejido. Tras la descongelación se procede a su trasplante, donde se ha demostrado el restablecimiento de la función endocrina y de la función reproductiva.

El trasplante puede ser ortotópico, en su posición anatómica, con la ventaja de la posibilidad de concepción natural, o heterotópico, en otra localización, generalmente intramuscular o subcutánea. La vida media del trasplante es de 4 a 5 años y la repetición del autotrasplante puede ser necesaria en algunos casos. Hay varios reportes de trasplante heterotópico de tejido ovárico, tanto en fresco, como después de ser criopreservado y descongelado, generalmente al brazo o al abdomen^(20, 21) pero, en contra de lo esperado, en estos casos es difícil obtener ovocitos normales para FIV.

Una vez trasplantado el tejido en la cavidad pélvica, la actividad ovárica se restaura en más del 95% de los casos⁽²²⁾. El tiempo necesario para la revascularización es un periodo crítico durante el cual se produce una significativa pérdida folicular, que puede llegar al 90%⁽²¹⁾. Asimismo, la activación folicular es una causa inmediata y significativa de pérdida de folículos después del trasplante del tejido ovárico⁽²³⁾.

El éxito de esta técnica en mujeres adultas con cáncer está demostrado, pero quedan muchas incógnitas, especialmente cuando se realiza en niños que aún no han llegado a la pubertad.

Por todo lo anteriormente expuesto, la criopreservación de tejido ovárico en la etapa prepúber solo puede ser recomendada como un procedimiento experimental para pacientes cuidadosamente seleccionadas. Sin embargo, a evidencia acumulada sobre la restauración de la función ovárica y los embarazos espontáneos tras RA siguiendo trasplante ortotópico de tejido ovárico criopreservado, soportan para el grupo de expertos mundiales en PF reunidos en Barcelona 2015 (ESHRE, ASRM y ISFT) su futura consideración como de aplicación clínica y no experimental⁽²⁴⁾.

Uno de las principales preocupaciones con el autotrasplante de tejido ovárico es el riesgo de reintroducción de células tumorales hematológicas⁽²⁵⁾. En base al potencial de metástasis ováricas de las enfermedades oncológicas y a los estudios sistemáticos de tejido ovárico criopreservado se ha establecido una categoría preliminar de riesgos de metástasis ovárica de varias patologías oncológicas⁽²⁶⁾. En los casos de alto riesgo, el tejido criopreservado no podría ser autotrasplantado hasta que se haya realizado un adecuado estudio anatomo-patológico de muestras del ovario, mediante análisis histológico, inmunohistoquímicos y/o moleculares. (Tabla 3).

3. Valoración de la reserva ovárica y riesgo de pérdida de fertilidad

La selección de las pacientes para PF debe hacerse considerando la edad, las necesidades (riesgo alto), la situación clínica, el consentimiento de los padres y de las niñas, y los riesgos quirúrgicos de la técnica en ese momento. La valoración de la reserva ovárica aporta una estimación del potencial reproductivo, y se basa en conocer el número y calidad de los ovocitos remanentes^(27, 28). Incluye el recuento ecográfico de folículos antrales y los niveles plasmáticos de hormona

Tabla 3. Riesgo de metástasis ováricas en pacientes con cáncer.

Riesgo de metástasis ováricas ⁽⁵¹⁾		
bajo	medio	alto
- Cáncer de mama estadio I-II y subtipo ductal infiltrante - Carcinoma de células escamosas del cérvix - Linfoma de Hodgkin - Carcinoma osteogénico - Tumor de Wilms - Rabdomiosarcoma no genital	- Cáncer de mama estadio IV y subtipo lobulillar infiltrante - Cáncer de colon - Adenocarcinoma de cérvix - Linfoma no Hodgking - Sarcoma de Ewing	- Leucemia - Neuroblastoma - Linfoma de Burkitt - Carcinoma de ovario

antiMülleriana (HAM)^(29, 30). La HAM se detecta en niñas de todas las edades y cae rápidamente durante el tratamiento quimioterápico tanto en niñas prepuberales como puberales. El grado de descenso y de recuperación tras el tratamiento, varían según el riesgo de gonadotoxicidad, y por tanto podría considerarse un marcador útil de daño de la reserva ovárica en niñas tratadas por cáncer^(30, 31).

Manejo de las pacientes de alto riesgo

A pesar de la dificultad para predecir exactamente cómo se verán afectadas las pacientes, los criterios de Edimburgo⁽³²⁾ para la indicación de PF, recientemente validados, son muy útiles. Se incluyen un riesgo de fallo ovárico mayor al 50%, edad menor de 35 años, ausencia de contraindicación quirúrgica, serologías negativas para HIV, sífilis y Hepatitis B, ausencia de quimioterapia previa, y probabilidades realistas de supervivencia más allá de 5 años.

Manejo de las pacientes de riesgo medio y bajo

No hay consenso entre las distintas guías sobre PF en estas pacientes, y hay escasa literatura para apoyar el consejo reproductivo. En estas pacientes la ventana de fertilidad puede estar acortada por la exposición previa a gonadotóxicos por lo que, junto con la tendencia al retraso de la maternidad, el consejo sobre la fertilidad futura puede ser crucial. En pacientes que no realizaron PF se recomienda la derivación al ginecólogo/endocrinólogo para valorar su potencial reproductivo presente o futuro. Habitualmente se evalúa la FSH, estradiol y la HAM⁽³³⁾ que es estable a través del ciclo menstrual y no se afecta por la toma de anovulatorios ni por la irregularidad menstrual.

Se debería considerar la criopreservación de ovocitos una vez que alcanzada la etapa postpuberal y una salud plena, en particular en pacientes con baja reserva ovárica o deseo de embarazo en un periodo largo de tiempo⁽³⁴⁾.

4. Indicaciones de PF en población pediátrica-adolescencia

Hay muchas condiciones médicas que pueden afectar a la fertilidad. Si bien las más frecuentes son las enfermedades oncológicas, particularmente las enfermedades hematológicas (linfoma de Hodking, no-hodking y leucemia) y el cáncer de mama, desde el punto de vista de la endocrinología pediátrica es importante recordar que cualquier paciente derivado por retraso puberal o amenorrea también puede estar en riesgo de deterioro de la fertilidad ya que el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal controla tanto la producción hormonal como la de gametos. Por tanto, la PF se debería ofrecer a niñas-adolescentes con problemas benignos que conlleven riesgo alto de fallo ovárico prematuro.

• Tratamiento oncológico

Aproximadamente, la mitad de las niñas-adolescentes supervivientes sufrirán una endocrinopatía relacionada con la terapia del cáncer, y se conoce que tienen mayores tasas de problemas de fertilidad que sus hermanas sanas⁽³⁵⁾. Los endocrinólogos pediátricos, por tanto, estaremos involucrados en el seguimiento de estas pacientes y en su consejo reproductivo⁽³⁶⁾.

La quimioterapia, especialmente agentes alquilantes, la radioterapia, la cirugía o una combinación de estos tratamientos puede provocar una insuficiencia ovárica prematura.

El efecto de la quimioterapia varía en función del tipo de fármacos, la dosis acumulada recibida, la edad de la paciente y de la asociación con radioterapia, (Tabla 2), existiendo cierta variabilidad interindividual, sugiriéndose que no todas las pacientes se afectan igualmente, incluso cuando se tratan con dosis elevadas de gonadotóxicos. Las niñas prepuberales están relativamente más protegidas del efecto gonadotóxico que las puberales.

Los agentes alquilantes (ciclofosfamida, cisplatino) pueden inducir el reclutamiento masivo de folículos inactivos y la apoptosis de los folículos en crecimiento. Estos fármacos pueden activar las vías PI3K/PTEN/Akt a través de un efecto directo en los ovocitos y las células pre-granulosas de los folículos primordiales o indirectamente por la destrucción de los folículos antrales. La pérdida de folículos antrales conduce a la reducción de la secreción de HAM y por lo tanto a la supresión de su papel inhibitor sobre el pool de folículos antrales lo que resulta en su activación masiva. Las vías apoptóticas se desencadenan por daño en el ADN y ocurren principalmente en las células granulosa en proliferación. Por último, la quimioterapia puede ejercer un efecto indirecto a través del daño del estroma y del sistema vascular.

La radioterapia pélvica se conoce que provoca insuficiencia ovárica prematura, siendo una exposición a 5-10 Gy, toxica para los ovocitos. Se ha estimado que dosis menores de 2 Gy son suficientes para destruir el 50% de los folículos primordiales⁽³⁷⁾.

• Quimioterapia y trasplante de precursores hematopoyéticos por condiciones no oncológicas

El trasplante de células precursoras hematopoyéticas se utiliza en niñas con cáncer y en enfermedades hematológicas y autoinmunes como la anemia falciforme, anemia aplásica, talasemia y el síndrome de Wiskott-Aldrich. Los agentes alquilantes como la ciclofosfamida que se utilizan en el acondicionamiento del trasplante, se puede utilizar a dosis gonadotóxicas también en varias enfermedades reumáticas y renales

Tabla 2. Riesgo de esterilidad según el tratamiento del cáncer.

Riesgo de esterilidad en mujeres en relación con el tratamiento ⁽⁵²⁾		
Riesgo	Tratamiento	Uso
Alto (>80%)	Quimioterapia alquilante (ciclofosfamida total $\geq 4000 \text{ mg/m}^2$) ciclofosfamida, busulfan, ifosfamida, procarbina, clorambutil, melfalan tiotepa, mostaza nitrogenada	Cáncer de mama, linfoma no Hodgking, condicionado por TMO, sarcoma
	Irradiación corporal total	Condicionado por TMO
	Radiación craneal $> 4^\circ \text{ Gy}$	Tumor cerebral
	Radiación pélvica / radiación abdominal total $>6 \text{ Gy}$ en mujer adulta $>10 \text{ Gy}$ en chicas postpuberales $>15 \text{ Gy}$ en chicas prepuberales	Cáncer de ovario, tumor de Wilm, sarcoma
Intermedio (40-60%)	Cisplatino, carboplatino y doxorubicina Doxorubicina/ciclofosfamida (x4) Epirubicina/ciclofosfamida (x4)	Cáncer de mama
	Cisplatino	Cáncer cervical
	FOLFOX4	Cáncer de colon
Bajo (<20%)	Vincristina, metotrexate, actinomicina, bleomicina, mercaptopurina y vinblastina ABVC (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina)	Linfoma de Hodgking, linfoma no Hodgking, leucemia
	CHOP (ciclo fosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona)	Linfoma de Hodgking, linfoma no Hodgking, leucemia
	Antraciclina/citarabin	Leucemia mieloide aguda
Riesgo muy bajo o sin riesgo	Metotrexate Fluoracilo Vincristina Tamoxifeno	Leucemia, cáncer de cabeza, cuello, mama, cáncer de pulmón
Desconocido	Anticuerpos monoclonales	Cáncer de mama, cáncer de colon
	Inhibidores de la tirosina kinasa	Cáncer de colon, mama, cabeza y cuello

que incluyen el lupus eritematoso sistémico, vasculitis y síndrome nefrótico⁽³⁸⁾. Por todo ello, aunque el grado de toxicidad gonadal es variable, en función de la condición, se debe ofrecer igualmente, un asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad similar al que se realiza en las pacientes con cáncer, en todas las pacientes arriba descritas⁽³⁹⁾.

• Alteraciones de la diferenciación sexual

Principalmente se incluyen las disgenesias gonadales 46XX, 45XO y síndrome de Turner (ST) mosaicos. Las cuestiones que se nos plantean son: conocer si existe tejido gonadal que pueda ser funcional en el futuro;

si existe riesgo de descenso progresivo de la función por la que se pueda aconsejar la preservación de la fertilidad en la infancia o adolescencia; conocer aquellos aspectos médicos que puedan disminuir la fertilidad futura; y, si en caso de que se vaya a realizar la extirpación de las gónadas, sería posible preservar tejido gonadal. Sin duda, las nuevas técnicas de preservación de la fertilidad y de reproducción asistida han abierto nuevas posibilidades para estas pacientes.

Algunas niñas con ST experimentan la menarquia y se han publicado casos inusuales de embarazo. En la mayoría de las pacientes con cariotipo 45XO la pérdida de fertilidad es total, no obstante, hay niñas ST

mosaico 45X0/46XX que tienen una mayor probabilidad de tener pubertad espontánea y por lo tanto de beneficiarse de la preservación de la fertilidad⁽⁴⁰⁾. Habría que considerar los riesgos específicos del embarazo en estas pacientes, y la posibilidad de alteraciones genéticas, previo a iniciar las técnicas de PF.

• Otras causas de disfunción gonadal

Otras causas de insuficiencia ovárica primaria y menopausia prematura incluyen condiciones genéticas y metabólicas tales como la galactosemia y la permutación del X frágil por mecanismos no bien conocidos. En la galactosemia los mecanismos por los que se produce el fallo ovárico y en qué momento aparece no están claros, por lo que tampoco se conoce el consejo oportuno⁽⁴¹⁾.

En alrededor del 5% de mujeres con fallo ovárico primario la etiología es autoinmune y se asocia con otras condiciones autoinmunes como la enfermedad tiroidea, enfermedad de Addison, diabetes tipo I y síndromes poliglandulares autoinmunes; en este caso la opción de la preservación se indicará siempre y cuando no se haya llegado al fallo ovárico completo⁽⁴²⁾. Lo mismo se puede aplicar a condiciones infiltrantes como la hemocromatosis, o la endometriosis.

• Disforia de género

En personas con disforia de género en edad infantil-adolescencia que van a recibir tratamientos bloqueantes de la pubertad y posteriormente tratamiento hormonal cruzado, raramente se podrá indicar la criopreservación ovárica, pues el ovario es inmaduro y precisaría de hormonas femeninas para su desarrollo una vez trasplantado, lo que en principio es difícil que ocurra, salvo que la persona transexual revierta su tratamiento, lo que provocaría un distrés importante muy probablemente. En ese caso, habría que valorar los riesgos reales de pérdida de fertilidad del ovario ante el tratamiento hormonal cruzado, ya que, si no son excesivos, no sería aconsejable la criopreservación, donde la pérdida de folículos es una realidad.

5. Resultados actuales en población pediátrica

Desde que se realizó la técnica por primera vez en el año 2000, se han publicado más de 160 niños nacidos tras el autotrasplante del tejido criopreservado^(43, 44). La tasa de hijo vivo tras el autotrasplante de corteza ovárica se sitúa en torno al 30%⁽⁴⁵⁾.

Los datos sobre la eficacia de la técnica son limitados. En una serie de casos de Dinamarca con 41 mujeres se realizaron 53 trasplantes⁽⁴⁶⁾, de los cuales 42 fueron en 32 mujeres por deseo de concebir. El 31% tuvo al menos un hijo. La red FertiPROKET ha publicado sus datos de 95 trasplantes en 74 mujeres⁽⁴⁷⁾; de ellas, 40 pacientes recibieron el trasplante por fallo ovárico y

tuvieron 11 embarazos y 9 partos, con una tasa de embarazo por trasplante del 23%. Más recientemente Gellert y cols. en 2018 han publicado resultados de la técnica desarrollada en 21 países, con 360 trasplantes ováricos en 318 mujeres. En el 95% de los casos se restauró la función hormonal ovárica. La mitad de los niños nacidos tras el trasplante se consiguió por métodos naturales, y todos salvo un niño, con disposición familiar, nacieron sanos⁽⁴⁸⁾.

Son muy escasos los autotrasplantes de tejido ovárico obtenido durante la infancia. Se ha publicado un embarazo en una mujer de 27 años con criopreservación de corteza ovárica a los 13 años, antes del trasplante de precursores hematopoyéticos⁽⁴⁹⁾, y en 2016 nació en Europa el primer niño con tejido ovárico criopreservado de una niña y reimplantado en su edad adulta. Respecto a nuestras pacientes con criopreservación ovárica, todavía no se ha procedido al autotrasplante, dado que no han manifestado deseos de hacerlo.

6. Cuestiones éticas

Las decisiones en la PF pueden ser difíciles tanto para adultos como para los niños y adolescentes, especialmente aquellos con cáncer, por el estrés del momento del diagnóstico, las limitaciones de tiempo para la toma de decisiones, y la falta de datos, en ocasiones, sobre eficacia.

Respecto a la criopreservación ovárica, en la infancia-adolescencia se presentan problemas éticos únicos, como es el consentimiento informado en un proceso experimental en el que el menor es generalmente incapaz de consentir y la decisión la han de tomar los padres en el interés superior de la menor⁽⁵⁰⁾, siempre que las posibilidades de supervivencia sean altas y la fertilidad esté en riesgo. Hay que tener en cuenta que no siempre las opiniones de los padres y de sus hijas van a coincidir. En el proceso de consentimiento informado se deben comunicar los resultados de la técnica que se conozcan hasta el momento, los medios para lograr la maternidad posterior, y especialmente en las niñas con cáncer, decidir cómo se procederá con el tejido gonadal preservado en caso de fallecimiento.

7. Conclusiones

La criopreservación ovárica es una opción disponible para niñas y adolescentes jóvenes con alto riesgo de pérdida de su fertilidad, especialmente en aquellas previo al tratamiento del cáncer. La técnica se está aplicando en niñas con otros problemas de salud. Al informar sobre las opciones de preservar la fertilidad en las personas en riesgo, debemos considerar todas las cuestiones éticas que se han planteado. Aunque los datos muestran unos resultados esperanzadores, todavía hemos de considerarla una técnica experimental.

Referencias Bibliográficas

- 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;31:2500-10.
- Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee JH, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients : a national study of practice behaviours. *J Clin Oncol*. 2009;27:5952-7.
- Kemertzis MA, Ranjithakumaran H, Hand M, Peate M, Gillam L, McCarthy M, et al. Fertility Preservation Toolkit: A Clinician Resource to Assist Clinical Discussion and Decision Making in Pediatric and Adolescent Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Feb 23 doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001103>.
- Ehrbar V, Urech C, Rochlitz C, Dällenbach RZ, Moffat R, Stiller R, et al. Fertility Preservation in Young Female Cancer Patients: Development and Pilot Testing of an Online Decision Aid. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2018;7(1):30-36.
- Algarroba GN, Sanfilippo JS, Valli-Pulaski H. Female fertility preservation in the pediatric and adolescent cancer patient population, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology (2017). <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.10.009>.
- Wallace WH, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril*. 2016;105(1):6-12.
- Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(4):727e39.
- Meirow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;169(1-2):123e31.
- Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(1):53e67.
- 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(4):209e18.
- Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, et al. Acute Ovarian Failure in the Childhood Cancer Survivor Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91:1723-8.
- Thomas-Teinturier C, Sétchéou Allodji R, Svetlova E, Frey M-A, Oberlin O, Millischer A-E, et al. Ovarian Reserve after Treatment with Alkylating Agents during Childhood. *Hum Reprod*. 2015;30:1437-46.
- Assi J, Santos J, Bonetti T, Serafini P, Motta E, Chehin MB. Psychosocial benefits of fertility preservation for young cancer patients. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1131-7>
- Poirot C, Vacher-Lavenu MC, Helardot P, Guibert J, Brugières L, Jouannet P. Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. *Hum Reprod*. 2002;17(6):1447-52.
- Zhou XH, Wu YJ, Shi J, Xia YX, Zheng SS. Cryopreservation of human ovarian tissue: comparison of novel direct cover vitrification and conventional vitrification. *Cryobiology* 2010;60(2):101-5.
- Li YB, Zhou CQ, Yang GF, Wang Q, Dong Y. Modified vitrification method for cryopreservation of human ovarian tissues. *Chin Med J*. 2007;120(2):110-4.
- Perdrix A, Macé B, Milazzo JP, Liard-Zmuda A, Baron M, Rives N. Ovarian tissue thawing: a comparison of two conditions. *Fertil Steril*. 2010;93(1):307-10.
- Wang Y, Xiao Z, Li L, Fan W, Li SW. Novel needle immersed vitrification: a practical and convenient method with potential advantages in mouse and human ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod*. 2008;23(10):2256-2265.
- Mazur P. The freezing of biological systems. *Science*. 1970; 168(934):939-49.
- Martinez-Madrid B, Dolmans MM, Van Langendonck A, Defrère S, Donnez J. Freeze-thawing intact human ovary with its vascular pedicle with a passive cooling device. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1390-4.
- Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, Opsahl M, Rosenwaks Z. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;363(9412):837-40.
- 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;104:1097-8.
- Gavish Z, Spector I, Peer G, Schlatt S, Wistuba J, Roness H, Meirow D. Follicle activation is a significant and immediate cause of follicle loss after ovarian

- tissue transplantation. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35(1): 61–69.
24. Martínez F, on behalf of the 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;108:407–15.
25. Dolmans M-M, Jadoul P, Gilliaux S, Amorim CA, Luyckx V, Squifflet J, et al. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(3):305e14.
26. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen–thawed ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2013;99:1514–22.
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(3):e9e17.
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103:e44e50.
29. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1622e8.
30. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pre-treatment AMH Determines Rate of PostTherapy Ovarian Reserve During and after Chemotherapy. *Fertil Steril.* 2013;99:477–83.
31. Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2059–67.
32. 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):1129–36.
33. Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2012;97:134–40.
34. Mertes H. Let's not forget that many prepubertal girls do have other options besides ovarian tissue cryopreservation. *Human Reprod.* 2015;30:2011–3.
35. Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, Oeffinger KC, Sklar CA, Donaldson SS, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2016;17:567–76.
36. Crowne E, Gleeson H, Benghiat H, Sanghera P, Toogood A. Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:568–76.
37. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum reprod.* 2003;18:117–21.
38. Nahata L, Sivaraman V, Quinn GP. Fertility counseling and preservation practices in youth with lupus and vasculitis undergoing gonadotoxic therapy. *Fertil Steril.* 2016;106:1470–74.
39. Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A, Ifversen M, Jahnukainen K, Macklon KT, et al. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29–30 September 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:1029–35.
40. Grynberg M, Bidet M, Benard J, Poulain M, Sonigo C, Cédric-Durnerin I, et al. Fertility preservation in Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2016;105:13–9.
41. Thakur M, Feldman G, Puscheck EE. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(1):3–16.
42. Hirshfeld-Cytron J, Gracia C, Woodruff TK. Non-malignant diseases and treatments associated with primary ovarian failure: an expanded role for fertility preservation. *J Womens Health.* 2011;20:1467–77.
43. Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, et al. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1046e54.
44. Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, Ernst E, Humaidan P, Andersen CY. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(3):325e36.
45. Pacheco F, Oktay K. Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation: a meta-analysis. *Reprod Sci.* 2017;24(8):1111e20.

46. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, Jeppesen JV, Fedder J, Ernst E, Andersen CY Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod*. 2015;30:2838-45.
47. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, et al. FertiPROTEKT network ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod*. 2016;31:2031-41.
48. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Björn AM, Ernst E, Andersen CY. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Mar 1. doi: 10.1007/s10815-018-1144-2.
49. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Human Reprod*. 2015;30:2107-9.
50. de Li N, Jayasinghe Y, Kemertzis MA, Moore P, Peate M. Fertility Preservation in Pediatric and Adolescent Oncology Patients: The Decision-Making Process of Parents. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017;6(2):213-22.
51. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *The Lancet Oncol*. 2005;6:209-18.
52. Algarroba GN, Sanfilippo JS, Valli-Pulaski H. Female fertility preservation in the pediatric and adolescent cancer patient population, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2017 Oct 26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.10.009.