

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

GRADO DE MEDICINA



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO FIN DE GRADO

“Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica en la Unidad de Reproducción del Hospital Clínico Universitario de Valladolid”

Curso 2020-2021

Autora: Jimena Bayón Pascual.

Tutora: Ana Belén Casas Marcos.

Departamento: Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Medicina.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. OBJETIVOS.....	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
5. RESULTADOS.....	13
6. DISCUSIÓN.....	20
7. CONCLUSIONES.....	25
8. BIBLIOGRAFÍA.....	26
9. ANEXOS.....	29

1. RESUMEN

1.1 Introducción: El progreso en la eficacia del tratamiento oncológico en mujeres con cáncer ha aumentado considerablemente la supervivencia de las pacientes afectadas por esta enfermedad. Uno de los inconvenientes de su tratamiento es, en ocasiones, la pérdida de la función reproductiva. De forma paralela, en los últimos años se ha producido un avance en el desarrollo de la medicina reproductiva y han mejorado de forma notable la seguridad y la eficacia de las técnicas de preservación de la fertilidad. Todos estos factores hacen que sea necesario plantear la preservación de la fertilidad en el momento del diagnóstico de la patología del proceso oncológico y previamente al tratamiento, junto con la reflexión y la elección de la técnica idónea en cada caso.

1.2 Objetivos: Describir y analizar los resultados de los ciclos de preservación médica de la fertilidad realizados en la Unidad de Reproducción Asistida del HCUV desde el año 2016 hasta el 2020; valorar el rendimiento del programa de vitrificación de ovocitos en función de factores relacionados con las pacientes; estudiar la influencia del día de inicio del ciclo de estimulación; y valorar los niveles de estradiol el día de la inducción de la ovulación en las pacientes con cáncer de mama.

1.3 Material y métodos: Este trabajo es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de los ciclos de preservación de ovocitos por causa médica realizados del 2016 al 2020 en mujeres de la Unidad de Reproducción del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Las variables recogidas son la edad, la patología que justifica la preservación, el recuento de folículos antrales (RFA), el valor de hormona antimulleriana (AHM), el tipo de tratamiento, la fase del ciclo en el inicio de la estimulación, la dosis de hormona foliculoestimulante (FSH) utilizada, el nivel de estradiol en el día de la inducción de la ovulación, el uso de inhibidores de la aromatasa y número de ovocitos obtenidos, tanto totales como metafase II.

1.4 Resultados: En el periodo de tiempo estudiado, se realizaron 38 preservaciones de la fertilidad. El 68,42% de las pacientes habían sido diagnosticadas de cáncer de mama, seguidas por un 18,42% de neoplasias hematológicas, siendo los cánceres más frecuentes tanto en nuestro estudio como a nivel nacional.

De las variables analizadas se observa que la edad, hormona antimulleriana, el recuento de folículos antrales, la dosis de FSH administrada y el estradiol tienen una correlación estadísticamente significativa con el número de ovocitos en Metafase II obtenidos.

Si dividimos a las pacientes en menores de 35 años y de 35 años o más podemos ver que los resultados obtenidos son distintos, apreciando valores de hormona antimulleriana,

recuento de folículos antrales y N° de ovocitos obtenidos tanto totales como MII menores en las pacientes de mayor edad.

No hay una diferencia significativa en el número de ovocitos obtenidos en metafase II en aquellas pacientes en las que se comienza la estimulación del ciclo de preservación de fertilidad de forma clásica frente a aquellas que no lo inician los primeros días del ciclo (*random start*).

En las pacientes con cáncer de mama, se ha podido objetivar que hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de estradiol el día de la inducción en aquellas pacientes a las que se les administró Letrozol sin evidenciarse diferencias significativas en el número de ovocitos en MII obtenidos.

1.5 Conclusión: Debido a la prevalencia y mejora en la supervivencia del cáncer en pacientes jóvenes, éstas pueden disfrutar de perspectivas y calidad de vida suficientes como para no renunciar a su plan reproductivo. Es importante que reciban una adecuada información acerca de sus posibilidades de preservación de la fertilidad teniendo en cuenta la patología que presentan, la edad y reserva ovárica. Actualmente, la estimulación ovárica puede realizarse en cualquier fase del ciclo, lo que disminuye los retrasos en el inicio del tratamiento del cáncer, y en pacientes con cáncer de mama donde puede preocupar el nivel de estrógenos obtenidos tras la estimulación ovárica se pueden dar inhibidores de la aromatasa para evitar posibles efectos deletéreos.

Palabras clave: Preservación de la fertilidad, cáncer, HAM, edad, letrozol, ciclo clásico, ciclo random.

2. INTRODUCCIÓN

La preservación de la fertilidad es la aplicación de procedimientos médicos, quirúrgicos y de laboratorio para proteger la fertilidad en niños o adultos que estén en situación de riesgo antes del fin natural de su vida reproductiva o de mujeres que retrasan la búsqueda de un embarazo.

Existen distintas técnicas de preservación de la fertilidad en la mujer, unas de eficacia y seguridad demostradas, como son la ovariopexia (fijación de ovarios fuera de la pelvis), criopreservación embrionaria y de ovocitos, y otras que están en proceso experimental como la congelación de tejido ovárico.

La criopreservación de gametos masculinos data de 1953 pero hasta 1986 no se consigue un embarazo con un óvulo criopreservado. Aunque técnicamente es mucho más sencillo criopreservar sin dañar a una célula pequeña, como es el espermatozoide, que a una célula grande y con un metabolismo complejo, como el óvulo, en los últimos años se han realizado grandes avances en este proceso.

El marco jurídico que regula la reproducción humana asistida está constituido por la *Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida*, que en su artículo 11 equipara la "Criopreservación de gametos y preembriones".

Según la *Orden SSI/2065/2014*, por la que se establece la Cartera de Servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, el criterio de acceso a la Criopreservación de gametos o de preembriones para uso propio diferido para preservar la fertilidad en situaciones asociadas a procesos patológicos especiales, se realizará en pacientes con posible riesgo de pérdida de su capacidad reproductiva asociada a exposición a tratamientos gametotóxicos o a procesos patológicos con riesgo acreditado de fallo ovárico prematuro o riesgo acreditado de fallo testicular primario y se realizará exclusivamente por indicación médica, no incluyéndose cuando sea únicamente a petición propia del paciente para uso diferido.

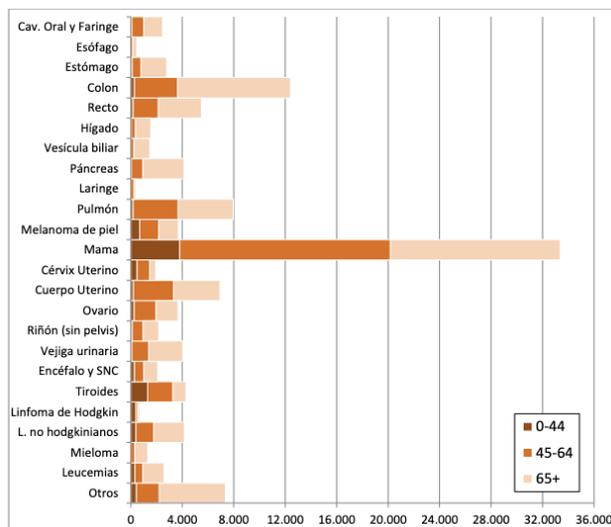
Este trabajo ha sido realizado en la Unidad de Reproducción del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, perteneciente al Sistema Nacional de Salud, por lo que nos centraremos en la criopreservación de ovocitos maduros en mujeres con posible riesgo de pérdida de su capacidad reproductiva asociada a patologías con riesgo de fallo ovárico prematuro.

Más de 70.000 pacientes adolescentes y adultos jóvenes, con edades entre 15 y 39 años, son diagnosticados de cáncer cada año solo en Estados Unidos y en Europa. (1)

También en España el cáncer es una de las principales causas de morbilidad. El número de cánceres diagnosticados en España en el año 2021 se estima que alcanzará los 276.239 casos, según los cálculos de REDECAN. Con una incidencia de 15 nuevos casos al año por cada 100000 niños menores de 14 años y cuyo índice de supervivencia, en menores de 14 años, se sitúa en el 81% a los 5 años (2).

Cabe destacar que el cáncer de mama y las neoplasias hematológicas son las patologías más frecuentes en las mujeres en edad reproductiva.

Figura 1. Número de casos incidentes de cáncer por grandes grupos de edad (0-44, 45-64 y 65+ años) por tipo de cáncer en mujeres. España, 2021. Tomada de Red Española de Registros de Cáncer.



La disfunción gonadal tras tratamientos antitumorales es un efecto adverso significativo entre las mujeres supervivientes de cáncer en la infancia, adolescencia, o edad adulta joven. En el momento actual, en torno al 80% de los tumores infantiles se curan, alrededor del 5% de los tumores del adulto se diagnostican en <50 años, y hasta un 25% de los cánceres de mama se producen en mujeres premenopáusicas (35). Esto, unido al retraso en la edad de maternidad de nuestra sociedad, hace que cada vez más mujeres deseen completar sus deseos genésicos tras haber recibido tratamiento oncológico.

El compromiso de la fertilidad es uno de los efectos secundarios a largo plazo más prevalentes de estos tratamientos, y conlleva un alto impacto emocional y en la calidad de vida de las pacientes. Se estima que las tasas de embarazo son un 40% menores en las mujeres supervivientes de cáncer en comparación con la población general, ajustando por edad, nivel educativo y paridad previa. Se ha objetivado un menor número de folículos primordiales y datos incipientes de atrofia ovárica en los ovarios de pacientes expuestas a quimioterapia.

También se utilizan agentes citotóxicos para el tratamiento de muchas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso, la esclerodermia, la artritis reumatoide, la granulomatosis de Wegener, y en la prevención del rechazo de órganos trasplantados. Esto hace que nos encontremos con un elevado número de pacientes candidatas a preservar su fertilidad.

Hay varios factores relacionados con la toxicidad gonadal del tratamiento quimioterápico tales como:

- Edad de la paciente al inicio del tratamiento.
- El tipo de fármaco: Algunos fármacos tienen un mecanismo de acción específico que los dirige a una sola parte del cuerpo, por lo que los órganos reproductores pueden estar exentos de su acción.
- La dosis del medicamento: Se ha comprobado que determinados fármacos afectan a la fertilidad a partir de una cierta dosis.
- La forma de administración: La vía de entrada de la medicación (por vía oral, intravenosa) puede hacer que el fármaco llegue con más facilidad a las gónadas.

Tabla 1. Tomada de Echavarria Díaz-Guardamino I y Ceballos-García E. Comparación de riesgo de disfunción gonadal por citotóxicos. Cuadernos de Medicina Reproductiva. CMR-2019. Volumen 25, número 1, páginas 9-17.

Tabla 1: Riesgo de disfunción gonadal por citotóxicos.

Alto riesgo	Riesgo moderado	Bajo riesgo
Ciclofosfamida	Sales de platino	Metotrexate
Busulfán	Doxorrubicina	5-fluorouracilo/ Capecitabina
Melfalán	Taxanos	Vincristina
	Vinorelbina	Bleomicina

En cuanto a la radioterapia, esta suele administrarse de forma muy dirigida a la región del cuerpo en la que se localiza el tumor, sin embargo, en algunos cánceres diseminados es necesario administrarla de forma más general. Respecto a la toxicidad por radioterapia hay que tener en cuenta:

- La dosis de radiación aplicada: A mayor dosis, mayor riesgo acumulado.
- El área del cuerpo irradiada: Cuanto más cerca de algún órgano sexual, más riesgo de provocar problemas de fertilidad.

- El tipo de cáncer, la edad y sexo del paciente: Cada persona tendrá unas características únicas que le harán más o menos propenso a padecer problemas de fertilidad.

Tabla 2: Tomada de Garrido-Colino C, Lassaletta A, Vazquez MÁ, Echevarria A, Gutierrez I, Andión M, et al. Situación de la preservación de fertilidad en pacientes con cáncer en nuestro medio: grado de conocimiento, información e implicación de los profesionales. An Pediatría. julio de 2017;87(1):3-8.

Tabla 2: Riesgo de esterilidad secundario a radioterapia.

Efecto gonadotóxico de la radioterapia. Azoospermia en varones y amenorrea en mujeres
<i>Alto riesgo</i>
<i>Irradiación corporal total previa a trasplante de médula ósea</i>
<i>Irradiación testicular \geq 6 Gy en varones prepuberales</i>
<i>Irradiación pélvica o abdominal \geq 10 Gy en mujeres púberes</i>
<i>Irradiación pélvica o abdominal \geq 15 Gy en mujeres prepúberes</i>
<i>Riesgo intermedio</i>
<i>Irradiación testicular a dosis entre 1-6 Gy</i>
<i>Irradiación abdominal o pélvica entre 5-10 Gy en mujeres púberes</i>
<i>Irradiación abdominal o pélvica entre 10-15 Gy en mujeres prepúberes</i>
<i>Radioterapia craneoespinal a dosis \geq 25 Gy</i>

Debido a la mayor supervivencia de las pacientes oncológicas y a su mejor calidad de vida, las técnicas de preservación de fertilidad se han convertido en un área en continuo desarrollo y en auge en el campo de la investigación durante los últimos años.

En mujeres, la criopreservación de embriones u ovocitos son métodos aprobados y disponibles para pacientes púberes en nuestro medio desde el año 2013. Actualmente, la estimulación ovárica puede realizarse en cualquier fase del ciclo, lo que disminuye los retrasos en el inicio del tratamiento del cáncer. En niñas y pacientes prepúberes, la criopreservación de tejido ovárico es todavía un método considerado experimental.

En cuanto a la criopreservación de ovocitos se trata de una técnica que 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. Los protocolos de estimulación para estas pacientes presentan dos problemas fundamentales, el tiempo necesario para poder realizar la extracción que en la actualidad no es mayor a dos semanas y en particular, en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, las elevadas concentraciones de estrógenos registradas como consecuencia de la necesidad de conseguir varios óvulos en una punción ovárica. Dentro de los factores que influyen en el pronóstico de la técnica cabe destacar la edad de la paciente, que está también relacionada con su reserva ovárica y calidad ovocitaria. Se sabe que la edad se relaciona con un peor pronóstico reproductivo, pero resulta difícil establecer una edad límite.

Aunque algunos autores han considerado los 38 años como límite en preservación social, cada caso deberá ser valorado en función de las características de la paciente. En cualquier caso, por encima de 40 años podría ser una edad límite para entrar en un programa de preservación de fertilidad.

También es necesaria la determinación de la reserva ovárica de la paciente. En la actualidad se debería realizar un recuento de folículos antrales en ambos ovarios junto con la determinación de la hormona antimulleriana. Estas determinaciones pueden orientar sobre la reserva ovárica de la paciente, lo que será de gran utilidad para su pronóstico en términos probabilidad de una gestación posterior con el material criopreservado.

La vitrificación de ovocitos no garantiza el embarazo o el recién nacido. Simplemente permitirá a las pacientes afectadas la realización de un ciclo de fecundación in vitro en un futuro. Por tanto, y en función de la edad y del número de ovocitos, es importante informar a las pacientes sobre la eficacia de la técnica.

Las pacientes tendrán la opción de realizar uno o varios tratamientos de FIV, pero el recién nacido no está "garantizado" por el hecho de haber vitrificado los ovocitos. De ahí la importancia de dar información real y no crear altas expectativas.

3. OBJETIVOS

- El objetivo principal de este estudio es describir y analizar los resultados de los ciclos de preservación médica de la fertilidad realizados en la Unidad de Reproducción Asistida del HCUV desde el año 2016 hasta el 2020.
- Como objetivos secundarios:
 - Valorar el rendimiento del programa de vitrificación de ovocitos en función de la edad de la mujer, hormona antimulleriana, recuento de folículos antrales y número de ovocitos metafase II vitrificados.
 - Valorar la influencia del día de inicio de la estimulación ovárica controlada con el número de ovocitos metafase II obtenidos.
 - Comparar el nivel de estrógenos en sangre el día de la inducción de la ovulación durante la estimulación ovárica controlada en las pacientes con cáncer de mama que recibieron Letrozol con un grupo control y con las pacientes a las que se preservaron ovocitos por otras neoplasias.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional descriptivo retrospectivo de los ciclos de preservación médica de ovocitos en mujeres de la Unidad de Reproducción del Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante el periodo de tiempo del 2016 al 2020.

Como fuente de datos se emplean los registros del laboratorio de la Unidad de Reproducción del Hospital Clínico de Valladolid, el programa Sistema de Ayuda a la Reproducción Asistida: SARA Licencia Meck Serono Versión 1.5. 35249, que permite informatizar los datos de los tratamientos de reproducción y el programa de gestión de historias clínicas del HCUV.

La Protección de Datos es un Derecho Fundamental que se desarrolla a partir del artículo 18.4 de la Constitución Española. Este derecho hace referencia al poder de disposición y control sobre los datos personales que faculta a las personas físicas para consentir el conocimiento y tratamiento de sus datos por terceros. De esta manera es la persona física la única facultada para decidir lo que se puede hacer con sus datos de carácter personal.

Trasladado al ámbito que nos ocupa, son los pacientes los que deciden qué es lo que el facultativo puede hacer con los datos que el propio paciente le da al acudir a la consulta.

La finalidad de la Ley de Protección de datos es proteger la intimidad, privacidad e integridad del individuo. Del mismo modo, regula las obligaciones del individuo en todo proceso de transferencia de datos para garantizar la seguridad del intercambio. Se consideran datos personales aquella información en texto, imagen o audio que permita la identificación de una persona.

De modo que, en relación con esta ley, los datos recogidos en la base de datos para la realización de este TFG son tratados de forma anónima.

Se han recogido datos relativos a las características de las pacientes tales como edad, patología que justifica la preservación, recuento de folículos antrales y estudio hormonal con niveles de AMH.

Respecto al desarrollo del ciclo, se han recogido los datos correspondientes al tipo de tratamiento, día de inicio de la estimulación, dosis de FSH utilizada, nivel de estradiol en el día de la inducción de la ovulación, uso de inhibidores de la aromatasa y número de ovocitos obtenidos, tanto totales como metafase II.

Las variables cuantitativas continuas se analizaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si cumplían una distribución normal, en cuyo caso, se calculó la media y desviación estándar y se representaron mediante histogramas. Para las variables no-normales se calculó la mediana y el rango intercuartílico.

Las variables continuas se compararon mediante la prueba t de Student para muestras independientes y ANOVA o las pruebas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para muestras independientes, y las pruebas de χ^2 y exacta de Fisher para variables categóricas. Se utilizó el programa SPSS versión 29 (IBM, Licencia de la UVA).

Este estudio ha sido aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica del área de salud Valladolid - Este. Su código es PI 21-2222 , aprobado en la reunión que tuvo lugar el 15/04/2021. (Ver anexos).

5. RESULTADOS

El total de ciclos de preservación de la fertilidad realizados en pacientes con patología médica en la Unidad de Reproducción del Hospital Clínico de Valladolid entre el 2016 y el 2020 fue de 38.

Las pacientes tenían una edad mínima de 17 años y máxima de 39 años con una media de 30,61 años.

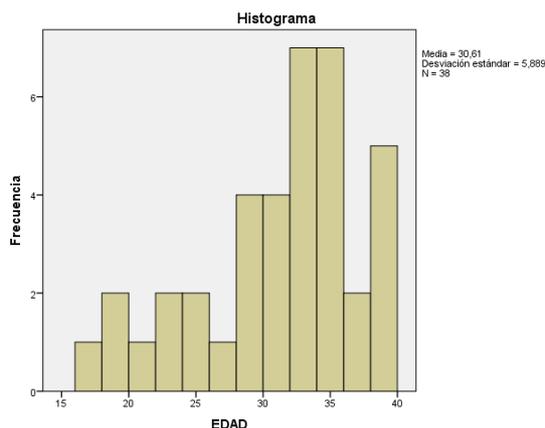


Figura 2. Distribución de edad de las pacientes del estudio.

De todas las variables que se analizan en este estudio se ha observado que la edad, hormona antimulleriana, el recuento de folículos antrales, la dosis de FSH administrada y el estradiol tienen una correlación estadísticamente significativa con el número de ovocitos en Metafase II obtenidos. La edad y la dosis de FSH tienen una correlación negativa mientras que en el resto de variables es positiva.

Tabla 3: Correlación de las variables estudiadas respecto al número de ovocitos en metafase II obtenidos.

			Correlaciones					
			Nº OVOCITOS MII	EDAD	HAM	RFA BASAL	DOSIS FSH	ESTRADIOL
Rho de Spearman	Nº OVOCITOS MII	Coefficiente de correlación	1,000	-,704**	,652**	,747**	-,552**	,491**
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,000	,002
		N	38	38	32	38	38	36

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Los niveles de hormona antimulleriana (AMH) que presentaban nuestras pacientes en el comienzo del estudio de la fertilidad presentaron una media de 2,54 ng/mL con un mínimo de 0,20 y un máximo de 8,61. En cuanto al recuento de folículos antrales presentó una media de 13,97, con un mínimo de 5 y un máximo de 30.

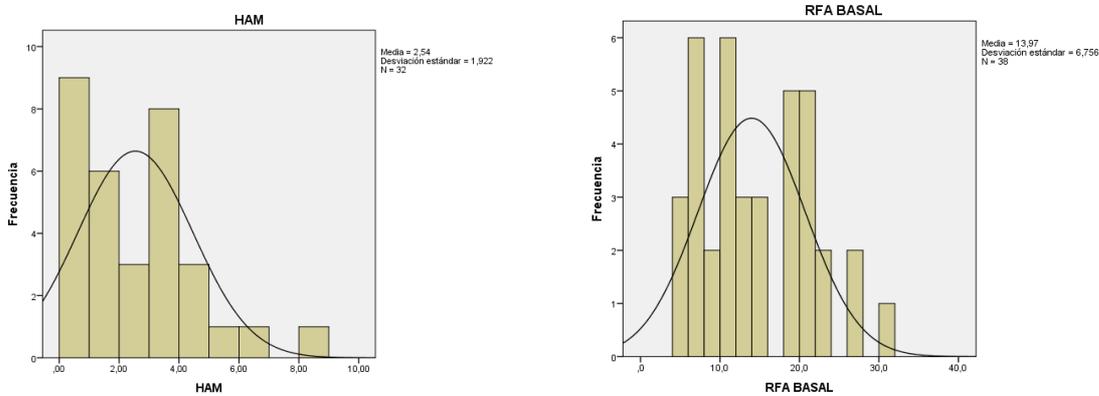


Figura 3: Niveles de AMH de nuestras pacientes.

Figura 4: Recuento de folículos antrales en las pacientes del estudio.

En cuanto al tipo de ciclo, se clasificaron en:

- Ciclo clásico, el que comienza en fase proliferativa precoz.
- *Random start*, el que se inicia en cualquier momento del ciclo.

Su distribución se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 4: Tipo de ciclo realizado en las pacientes según la fecha de inicio de EOC.

TIPO CICLO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CLASICO	24	63,2	63,2	63,2
	RANDOM	14	36,8	36,8	100,0
	Total	38	100,0	100,0	

Si estudiamos las dosis de FSH que se administraron a las pacientes podemos ver que las dosis varían desde 150 UI hasta un máximo de 375 UI, con una media de 237,50 UI. Obteniendo los datos descritos en la tabla inferior de dosis de FSH aportadas a las pacientes.

Tabla 5. Dosis de FSH administrada durante la EOC.

DOSIS FSH				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	150	7	18,4	18,4
	200	2	5,3	23,7
	225	17	44,7	68,4
	300	10	26,3	94,7
	375	2	5,3	100,0
Total	38	100,0	100,0	

Los valores de estradiol presentaron una media de 1160,39 pg/ml con un mínimo de 149 pg/mL y un máximo de 6017 pg/mL.

Si analizamos el N° de ovocitos obtenidos vemos que hay una media de 13,68, con un mínimo de 1 y un máximo de 43, mientras que si analizamos los ovocitos obtenidos en Metafase II vemos que hay una media de 11,526, con un mínimo de 0 y un máximo de 38.

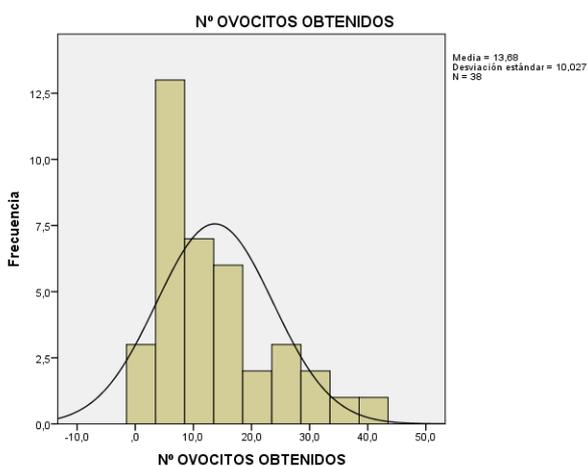


Figura 5: Número de ovocitos totales obtenidos.

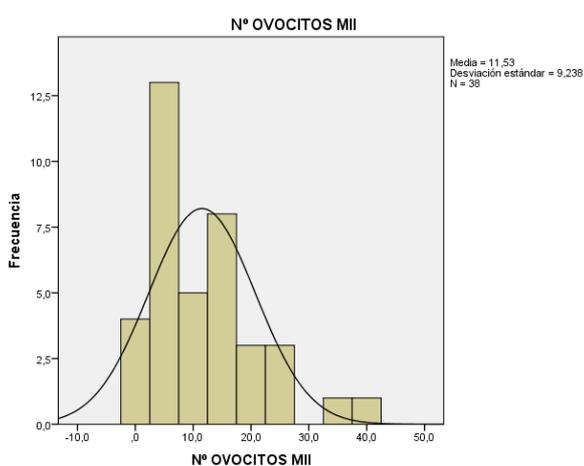


Figura 6: Número de ovocitos obtenidos en Metafase II.

Si analizamos las neoplasias presentes en estas pacientes podemos ver que 26 de ellas presentaban cáncer de mama, 7 padecían neoplasias hematológicas, 1 paciente un tumor germinal, 1 paciente cáncer de tiroides, 1 paciente un tumor del SNC, 1 paciente un sarcoma y por último, 1 paciente presentaba una hipergammaglobulinemia IgG4.

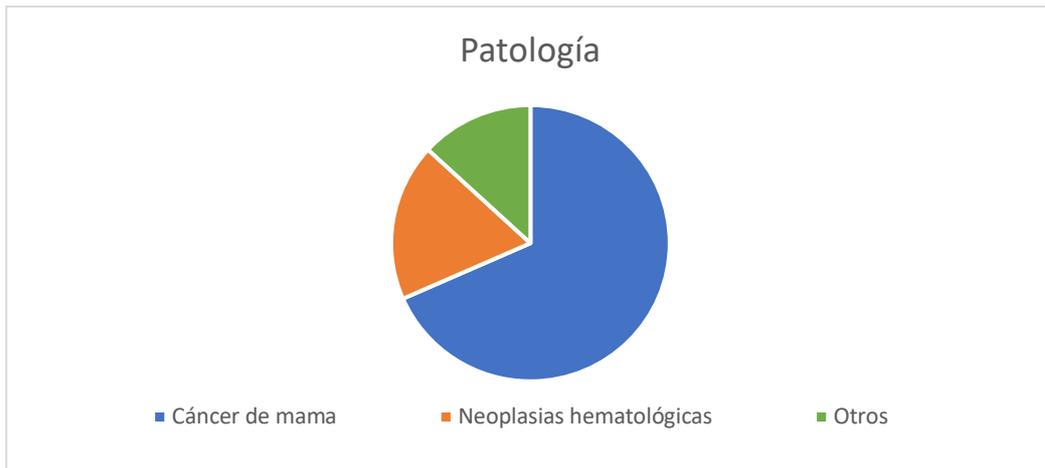


Figura 7: Distribución tipo de cáncer en el grupo general de pacientes.

Si dividimos a las pacientes en función de la edad en menores de 35 años y de 35 años o más, podemos ver que:

Tabla 6. El grupo 1 formado por las menores de 35 años son 28 pacientes:

Edad (años)	28,36 años (17-34)
HAM sérica (ng/ml)	2,99
RFA basal	15,79
Nº ovocitos obtenidos	16,75
Nº ovocitos en MII	14,21

Dentro de estas pacientes al analizar el tipo de neoplasias que presentaban se vio que 17 pacientes padecían cáncer de mama, 7 tenían neoplasias hematológicas, 1 un tumor germinal, 1 tumor del SNC, 1 carcinoma de tiroides y 1 paciente con sarcoma de partes blandas.

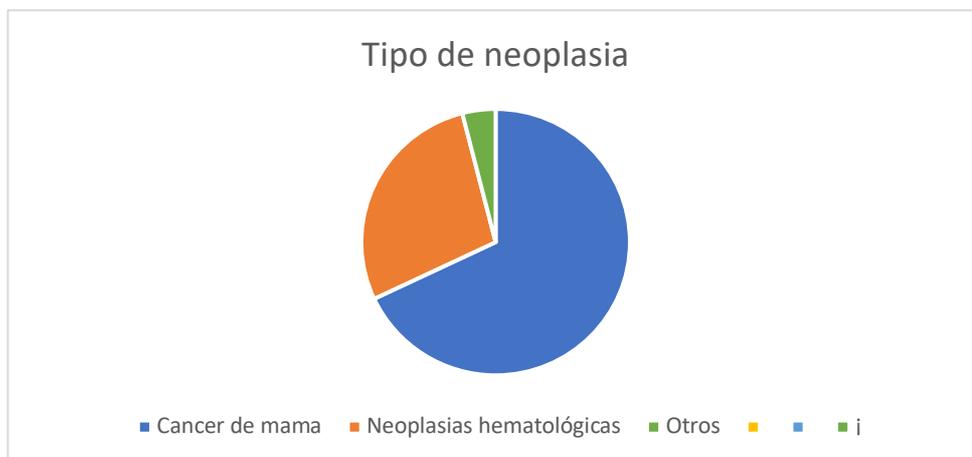


Figura 8. Tipo de cáncer en el grupo 1.

Tabla 7. En cuanto a las pacientes de 35 años o más (grupo 2) son 10 pacientes donde se pudo observar:

Edad	36,9 años (35-39)
HAM sérica	1,38
RFA basal	8,9
Nº ovocitos obtenidos	5,1
Nº ovocitos en MII	4

En este grupo de pacientes al analizar el tipo de tumor que tenían se vio que 9 presentaban cáncer de mama y la paciente restante presentaba una Hipergammaglobulinemia IgG4.

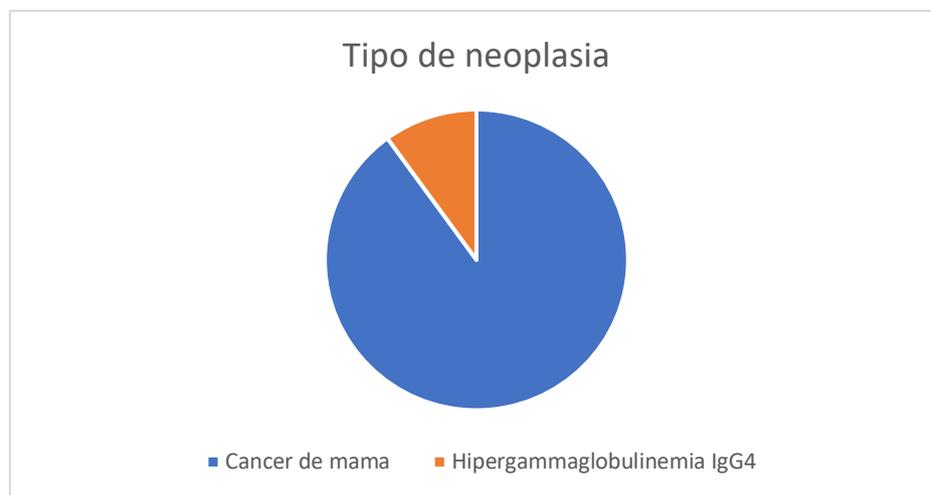


Figura 9. Tipo de cáncer en el grupo 2.

Los estudios que analizan la probabilidad de gestación futura en función del número de ovocitos vitrificados, informan que en mujeres menores de 35 años, se necesitan de 8 a 10 ovocitos para lograr un recién nacido vivo y sano. En las mujeres de más de 35 años, el número de ovocitos necesarios puede alcanzar los 15 o 20. (35)

En nuestro estudio podemos ver como en las pacientes menores de 35 años conseguimos conservar 8-10 ovocitos en MII en el 71,43% de las pacientes mientras que en aquellas mayores de 35 años conseguimos conservar 8-10 ovocitos en MII en el 1% de las pacientes.

Se ha podido observar como la edad es un factor estadísticamente significativo con correlación negativa respecto al número de ovocitos obtenidos en metafase II, con un valor de p de 0,05 obtenido mediante la prueba Rho de Spearman.

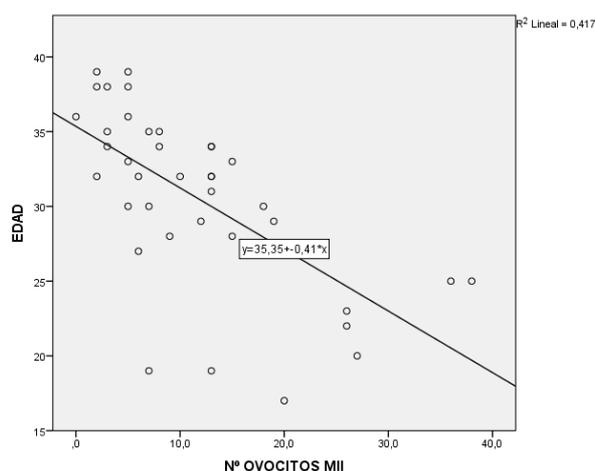


Figura 10. Correlación de la edad con el número de ovocitos MII.

En cuanto a la influencia del día de inicio de estimulación ovárica controlada en el número de ovocitos MII obtenidos, dividimos a las pacientes en dos grupos, las que inician en fase proliferativa precoz y las que inician en fase proliferativa tardía/ fase lútea.

Del total de pacientes, en 24 se inició siguiendo un ciclo clásico y en 14 en random start, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 8: Resultados obtenidos en función de la fecha de inicio del ciclo.

Informe							
TIPO CICLO	DOSIS FSH	ESTRADIOL	Nº OVOCITOS MII	HAM	RFA BASAL	Nº OVOCITOS OBTENIDOS	EDAD
CLASICO	Media	236,46	1426,91	13,375	2,6538	15,583	29,50
	N	24	23	24	21	24	24
	Desviación estándar	61,670	1449,805	10,6559	2,28914	7,4654	11,5945
RANDOM	Media	239,29	688,85	8,357	2,3300	11,214	32,50
	N	14	13	14	11	14	14
	Desviación estándar	61,013	882,353	4,9862	,94557	4,2820	5,1060
Total	Media	237,50	1160,39	11,526	2,5425	13,974	30,61
	N	38	36	38	32	38	38
	Desviación estándar	60,613	1310,502	9,2378	1,92187	6,7563	10,0273

En cuanto a la media de ovocitos obtenidos en metafase II podemos ver:

Ciclo clásico	Random start
13,375 ± 10,6559	8,357 ± 4,9862

Con un valor de $p = 0,223$ obtenido mediante la prueba U de Mann-Whitney para datos independientes, por lo que no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos obtenidos según el momento de inicio de la estimulación ovárica.

Por último, se realizó un análisis de los niveles de estradiol sérico el día de la inducción de la ovulación en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

De los datos obtenidos en nuestro estudio se objetiva que hay diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0,05$ (prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes) en cuanto a los niveles de estradiol en aquellas pacientes con cáncer de mama en las que se ha administrado letrozol, en comparación con aquellas pacientes con otro tipo de cáncer a las que no se les administró dicho inhibidor y con el grupo de control formado por mujeres con esterilidad primaria.

Cabe destacar que no hay diferencias significativas en cuanto al número de ovocitos MII obtenidos en los distintos grupos.

Tabla 9. Pacientes con cáncer de mama a las que se administra letrozol, pacientes con cáncer sin letrozol y grupo de control.

	Con IA	Sin IA	Control
Edad	32,69	25	34,38
Dosis media rFSH (UI)	243,26	211,36	216
Estradiol sérico (pg/ml)	530,60	2591,73	3244,04
Ovocitos MII	10,07	15,54	11

6. DISCUSIÓN

El progreso en la eficacia del tratamiento oncológico en mujeres con cáncer ha aumentado considerablemente la supervivencia de las pacientes afectadas por esta patología. Aunque la preservación de la fertilidad (PF) inicialmente fue indicada a las pacientes con cáncer, muchas otras afecciones médicas pueden comprometer la fertilidad, como son las enfermedades autoinmunes. Este hecho, unido al retraso en la edad del primer embarazo de las mujeres españolas, hace que la colisión entre enfermedad y fertilidad sea cada vez más frecuente.

Uno de los inconvenientes de los tratamientos es, en ocasiones, la pérdida de la función reproductiva, ya sea total o parcial. Los fármacos empleados frecuentemente tienen un efecto gonadotóxico que afecta a la población ovárica de folículos primordiales. Esta reducción tiene un efecto variable según la intensidad de la pérdida, que va desde la menopausia hasta una reducción de la reserva ovárica que puede tener o no un efecto en el adelantamiento de la insuficiencia ovárica y que tiene un impacto variable en la fertilidad de la mujer.

De forma paralela en el tiempo, en los últimos años se ha producido un avance en el desarrollo de la medicina reproductiva y han mejorado de forma notable la seguridad y la eficacia de las técnicas de preservación de la fertilidad.

Todos estos factores hacen que sea necesario el planteamiento de la idoneidad o no de la preservación de la fertilidad en el momento del diagnóstico del cáncer y previamente al tratamiento, junto con la reflexión y la elección de la técnica idónea en cada caso. Los médicos que diagnostican y tratan a estas pacientes, deben poder ofrecer una información completa y actualizada acerca del efecto del tratamiento propuesto sobre la fertilidad y la posibilidad o no de aplicar alguna técnica para preservarla. (5)

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo, con más de 1,2 millones de casos diagnosticados cada año (10-12% de la población femenina). Mundialmente, se estima que 2,1 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama en 2018; de ellas, 243.910 mujeres eran menores de 40 años (11,7%). (6)

En cuanto a las neoplasias hematológicas no son raras y representan entre el 7% y el 9% de los nuevos casos de cáncer estimados. Las formas más comunes de neoplasias hematológicas que se dan en niñas y mujeres jóvenes son la leucemia linfocítica aguda (LLA), la leucemia mieloide aguda (LMA), el linfoma no hodgkiniano (LNH) y el linfoma de Hodgkin (LH). (27)

En la última década, la vitrificación de ovocitos ha demostrado ser una técnica segura y eficaz para criopreservar el gameto femenino. Gracias a los avances en el campo de la criobiología, se han desarrollado programas consolidados de vitrificación de ovocitos, que han dado lugar a un número creciente de recién nacidos sanos. Esta condición ha dado pie a que actualmente esta técnica sea de elección para la preservación de la fertilidad en pacientes adultas, siendo la mejor opción para que todas las mujeres mantengan su autonomía reproductiva.

Dentro de las técnicas de preservación que son seguras y eficaces, en la Unidad de Reproducción del Hospital Clínico Universitario de Valladolid se ha elegido la criopreservación de ovocitos, ya que la congelación de embriones conlleva inconvenientes como la necesidad de una pareja masculina estable y cuestiones éticas relativas a la disposición de los embriones.

La tasa de supervivencia a la desvitrificación, así como las tasas de fecundación y posterior desarrollo embrionario, son similares a las que se obtienen con ovocitos en fresco.

Se sabe que la edad y la consecuente disminución de la reserva ovárica se relacionan con un peor pronóstico reproductivo. Algunos autores han considerado los 38 años como edad límite en la preservación de carácter social, aunque hay que valorar cada caso de manera individual.

Antes de realizar una técnica de preservación de la fertilidad es necesario el estudio de la reserva ovárica. En la actualidad se debería realizar un recuento de folículos antrales junto con la determinación de la hormona antimulleriana. Ambos factores han resultado tener correlación estadísticamente significativa con el número de ovocitos obtenidos. Estas determinaciones pueden orientar sobre la reserva ovárica de la paciente, lo que será de gran utilidad para establecer su pronóstico en términos de probabilidad futura de gestación con el material criopreservado.

Si valoramos los resultados obtenidos en nuestro estudio vemos que la media de hormona antimulleriana en las pacientes menores de 35 años es de 2,99 ng/mL, mientras que en las pacientes de más de 35 años es de 1,38 ng/mL. En cuanto al recuento de folículos antrales vemos como la media en las pacientes menores de 35 años es de 15,79, mientras que en las pacientes de más de 35 años de edad es de 8,9.

Como hemos objetivado en nuestro estudio, el número medio de ovocitos obtenidos en metafase II en las pacientes menores de 35 años es de 14,21, mientras que en las pacientes de 35 años o más es tan solo de 4.

Según Cobo et al. las pacientes mayores de 35 años necesitan más ovocitos para coincidir con los resultados observados en mujeres jóvenes en cuanto a la probabilidad acumulada de recién nacido vivo, como podemos ver en la figura 1. Sin embargo, nunca llegarán al mismo porcentaje, ya que la meseta se alcanza mucho antes en este grupo, con la mitad de las tasas de éxito y sin importar el número de ovocitos adicionales que podrían añadirse.

(7)

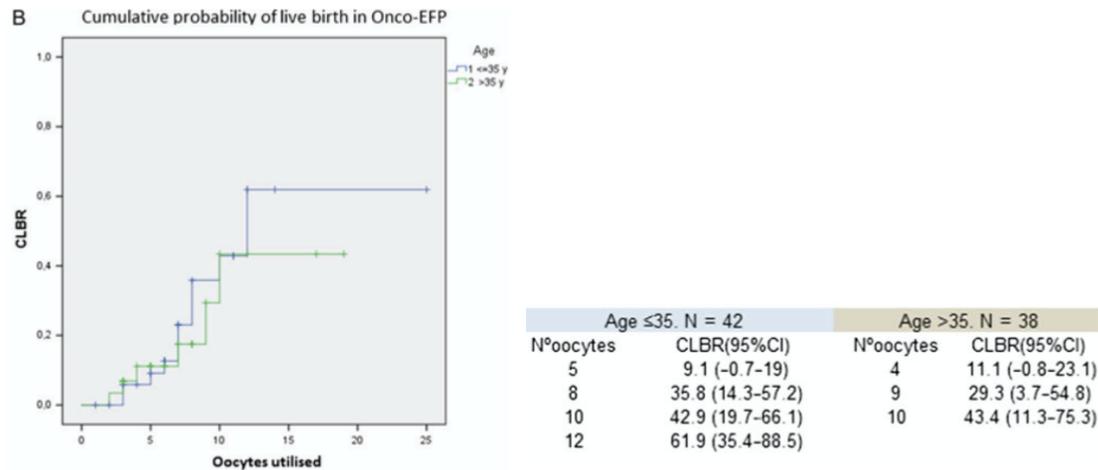


Figura 11. Probabilidad acumulada de recién nacido vivo para preservación de la fertilidad (PF) de acuerdo al número de ovocitos consumidos y edad de la paciente en el momento de la vitrificación obtenida de Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. Hum Reprod. 1 de diciembre de 2018;33(12):2222-31.

Actualmente se estima, según Dolmans et al., que se necesitan entre 8 y 12 ovocitos en metafase II (MII) para obtener un 59% de posibilidades de conseguir una gestación y que para llegar a un 80% necesitaremos unos 15 ovocitos MII, como se observa en la figura 10.

(8)

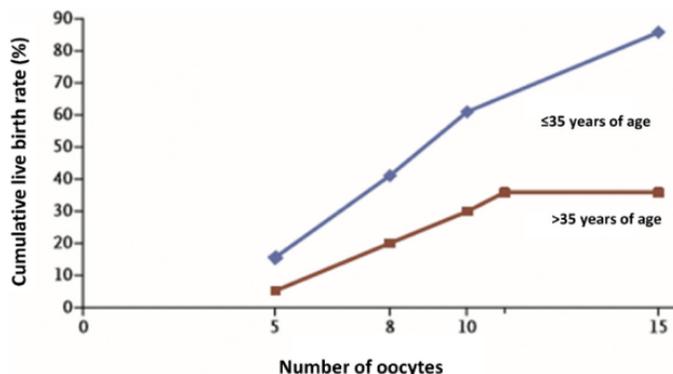


Figura 12. Tasa acumulada de nacimientos vivos con ovocitos vitrificados (desde 5 hasta 15) según la edad en un programa de donación de óvulos obtenida de Dolmans M-M, Donnez J. Fertility preservation in women for medical and social reasons: Oocytes vs ovarian tissue. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. enero de 2021;70:63-80.

A fecha de cierre de nuestro estudio (Mayo de 2021) ninguna de las mujeres que han preservado ovocitos han acudido a la Unidad de Reproducción para realizar un ciclo de desvitrificación de ovocitos-ICSI-transferencia embrionaria. Ello se traduce en que los únicos datos que podemos aportar de nuestro estudio son que en pacientes menores de 35 años conseguimos vitrificar 8-10 ovocitos MII en el 71,43% de los casos y en las mujeres mayores de 35 se criopreservaron 8-10 ovocitos en MII tan solo en el 1%.

Nuestros datos sugieren el no realizar criopreservación de ovocitos en mujeres por encima de 35 años salvo casos puntuales en los que la reserva ovárica (recuento de folículos antrales y hormona antimulleriana) sea alta.

En cuanto a la influencia del inicio del ciclo sobre la preservación de la fertilidad se ha visto que el paradigma tradicional para llevar a cabo la preservación de ovocitos ha sido realizar un ciclo de estimulación ovárica de inicio convencional antes de la quimioterapia. Aunque la estimulación ovárica de inicio convencional sigue siendo habitual, la estimulación ovárica de inicio aleatorio se ha convertido rápidamente en una práctica estándar en los centros de preservación de la fertilidad antes del tratamiento del cáncer. La estimulación de inicio aleatorio, es decir, el inicio de la estimulación ovárica en cualquier momento del ciclo menstrual, no se asocia con ninguna diferencia en los resultados en comparación con el inicio convencional. Además, un solo ciclo de estimulación de inicio aleatorio puede ahorrar de 2 a 6 semanas de tiempo en comparación con un solo ciclo de estimulación de inicio convencional. (9)

Las pruebas actuales sugieren que durante un ciclo menstrual se reclutan continuamente múltiples cohortes u olas de folículos antrales. Este concepto ha contribuido a desarrollar nuevos enfoques, en los que se propone iniciar la estimulación ovárica no sólo en la fase folicular temprana, sino también en la fase folicular tardía y en la fase lútea.

Los resultados obtenidos por Martinez F. Et al (10) demuestran que la tasa de embarazo conseguida en receptoras de ovocitos vitrificados procedentes de la estimulación de donantes a partir del día 15 del ciclo menstrual es similar a la obtenida tras la estimulación de donantes en la fase folicular temprana. Además, no se observaron diferencias en la respuesta a la estimulación de las donantes entre los grupos, ni en el número total de ovocitos maduros recuperados, ni en las tasas de fertilización de los ovocitos vitrificados.

Como hemos podido ver también al analizar los datos disponibles en nuestro estudio, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre el número de ovocitos obtenidos en metafase II en las pacientes que han sido estimuladas siguiendo un ciclo clásico frente a aquellas que siguieron un random start.

Para aumentar las posibilidades de éxito de la criopreservación de ovocitos, es necesaria la estimulación ovárica controlada (EOC), con altas dosis de gonadotropinas para maximizar el número de ovocitos recuperados y almacenados. La EOC expone a las mujeres a niveles de estrógenos suprafisiológicos, lo que suscita preocupaciones sobre la seguridad del procedimiento en pacientes con cánceres hormonosensibles. Se propuso el uso tanto de letrozol como de tamoxifeno, junto con los protocolos clásicos de EOC, para evitar los efectos innecesarios y potencialmente perjudiciales del aumento de los niveles de estrógeno en el cáncer.

El letrozol es un fármaco que pertenece a la tercera generación de inhibidores de la aromatasas y tiene grandes ventajas: induce una potente supresión de los niveles de estrógenos circulantes, es excelente en el tratamiento del cáncer de mama posmenopáusico, y tiene una vida media muy corta (48 horas). Existen datos alentadores sobre el empleo de letrozol en la estimulación ovárica de pacientes con cáncer de mama, ya sea solo o en combinación con FSH, donde los valores de estradiol circulantes son similares a los fisiológicos de un ciclo menstrual normal, pero con desarrollo multifolicular normal. (5)

Glujovsky D. Et al realizaron un metaanálisis en el que se llegó a la conclusión de que la coadministración de letrozol durante la EOC resultó ser tan eficaz como la EOC estándar, pero con una disminución significativa de los niveles máximos de estradiol, lo que sugiere su mayor seguridad para las pacientes con cánceres hormonosensibles. Aunque los datos actuales son tranquilizadores, se necesitan más estudios, incluidos ensayos controlados aleatorios, para demostrar finalmente la eficacia y la seguridad de la coadministración de letrozol durante la EOC, especialmente entre las pacientes con cáncer. (9)

Nuestros datos corroboran las conclusiones de estos autores, pudiendo ver como los valores de estradiol obtenidos son significativamente inferiores en las pacientes con cáncer de mama en las que se añade letrozol a la EOC (530,60 pg/mL) sin verse afectado el número de ovocitos MII obtenidos.

7. CONCLUSIONES

1. El cáncer de mama y los hematológicos son los más frecuentes entre nuestras pacientes.
2. Se ha objetivado una correlación negativa, estadísticamente significativa, entre la edad de las pacientes y el número de ovocitos MII obtenidos; y positiva entre la reserva ovocitaria definida con el RFA y el valor de la AMH y el número de ovocitos MII vitrificados.
3. El rendimiento de la técnica de preservación de ovocitos en pacientes oncológicas va a depender de la edad de la mujer y de su reserva ovárica.
4. No se han podido objetivar diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos obtenidos en metafase II entre aquellas pacientes cuyo ciclo comenzó de manera clásica frente a aquellas que comenzaron en random start.
5. La utilización de inhibidores de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama consigue niveles de estradiol mas bajos el día de la inducción de la ovulación sin disminuir significativamente el número de ovocitos obtenidos.
6. Es muy importante aportar una información ajustada y adecuada a las características de las pacientes, sobre todo de cara a las expectativas de una futura gestación.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(6):443-59.
2. Día Internacional del niño con cáncer 2021: 15 de febrero [Internet]. [citado 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/dia-internacional-nino-con-cancer-2021-15-febrero>
5. Alonso Zafra J, Sociedad Española de Fertilidad. Documento de recomendaciones para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama. Barcelona: Glosa; 2014.
6. Sopik V. International variation in breast cancer incidence and mortality in young women. *Breast Cancer Res Treat.* abril de 2021;186(2):497-507.
7. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod.* 1 de diciembre de 2018;33(12):2222-31.
8. Dolmans M-M, Donnez J. Fertility preservation in women for medical and social reasons: Oocytes vs ovarian tissue. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* enero de 2021;70:63-80.
9. Glujovsky D, Pesce R, Miguens M, Sueldo CE, Lattes K, Ciapponi A. How effective are the non-conventional ovarian stimulation protocols in ART? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* diciembre de 2020;37(12):2913-28.
10. Martínez F, Clua E, Devesa M, Rodríguez I, Arroyo G, González C, et al. Comparison of starting ovarian stimulation on day 2 versus day 15 of the menstrual cycle in the same oocyte donor and pregnancy rates among the corresponding recipients of vitrified oocytes. *Fertil Steril.* noviembre de 2014;102(5):1307-11.
11. Park SY, Jeong K, Cho EH, Chung HW. Controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with breast cancer: Practical issues. *Clin Exp Reprod Med.* marzo de 2021;48(1):1-10.
12. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC, et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* febrero de 2021;22(2):e45-56.
13. Gorostidi M, Gil-Ibañez B, Alonso S, Gil-Moreno A, Hernandez A, Torné A, et al. Fertility preservation treatment of gynecological cancer patients in Spain: a national survey (GOFER study). *Arch Gynecol Obstet.* marzo de 2020;301(3):793-800.
14. Floyd JL, Campbell S, Rauh-Hain JA, Woodard T. Fertility preservation in women with

early-stage gynecologic cancer: optimizing oncologic and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 25 de abril de 2021];31(3). Disponible en: <https://ijgc.bmj.com/content/31/3/345>

15. Garrido-Colino C, Lassaletta A, Vazquez MÁ, Echevarria A, Gutierrez I, Andi6n M, et al. Situaci6n de la preservaci6n de fertilidad en pacientes con c6ncer en nuestro medio: grado de conocimiento, informaci6n e implicaci6n de los profesionales. *An Pediatr6a*. julio de 2017;87(1):3-8.

16. Shulman Y, Almog B, Kalma Y, Fouks Y, Azem F, Cohen Y. Effects of letrozole or tamoxifen coadministered with a standard stimulation protocol on fertility preservation among breast cancer patients. *J Assist Reprod Genet*. marzo de 2021;38(3):743-50.

17. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat Res Mutat Res*. 1 de julio de 2020;785:108320.

18. Corrado G, Marchetti C, Trozzi R, Scambia G, Fagotti A. Fertility preservation in patients with BRCA mutations or Lynch syndrome. :7.

19. Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munn6 S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Hum Reprod*. abril de 2017;32(4):853-9.

20. Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril*. agosto de 2013;100(2):492-499.e3.

21. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre t6cnicas de reproducci6n humana asistida.

22. Harada M, Osuga Y. Fertility preservation for female cancer patients. *Int J Clin Oncol*. enero de 2019;24(1):28-33.

23. Cobo A, Garc6a-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remoh6 J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*. marzo de 2016;105(3):755-764.e8.

24. Scott AR, Stoltzfus KC, Tchelebi LT, Trifiletti DM, Lehrer EJ, Rao P, et al. Trends in Cancer Incidence in US Adolescents and Young Adults, 1973-2015. *JAMA Netw Open* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 11 de mayo de 2021];3(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709088/>

25. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. noviembre de 2018;103:356-87.

26. Cobo A, Coello A, Marqu6s L, Remoh6 J. Eficacia de la vitrificaci6n de ovocitos como

técnica de preservación de la fertilidad. Cuad Med Reprod. 2019;25(1):55-64.

27. Gupta S, Harper A, Ruan Y, Barr R, Frazier AL, Ferlay J, et al. International Trends in the Incidence of Cancer Among Adolescents and Young Adults. JNCI J Natl Cancer Inst. 1 de noviembre de 2020;112(11):1105-17.

28. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. diciembre de 2018;65(12):e27397.

29. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women. Campion EW, editor. *N Engl J Med*. 26 de octubre de 2017;377(17):1657-65.

30. Bercaire LMN, Cavagna M, Donadio NF, Rocha AR, Portela R, Alves VR, et al. The impact of letrozole administration on oocyte morphology in breast cancer patients undergoing fertility preservation. *JBRA Assist Reprod*. 2020;24(3):257-64.

31. Del-Pozo-Lérida S, Salvador C, Martínez-Soler F, Tortosa A, Perucho M, Giménez-Bonafé P. Preservation of fertility in patients with cancer (Review). *Oncol Rep [Internet]*. 14 de marzo de 2019 [citado 22 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2019.7063>

32. Goeckenjan M, Freis A, Glaß K, Schaar J, Trinkaus I, Torika S, et al. Motherhood after cancer: fertility and utilisation of fertility-preservation methods. *Arch Gynecol Obstet*. junio de 2020;301(6):1579-88.

33. Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M, Goldrat O, Mangili G, Anserini P, et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 7 de octubre de 2020;10:574669.

34. Alexander VM, Martin CE, Schelble AP, Laufer AB, Hardi A, McKenzie LJ, et al. Ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: A systematic review and meta-analysis comparing random and conventional starts. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 1 de octubre de 2021;50(8):102080.

35. García-Velasco J.A, Dominguez-Del Pozo J, Preservación de la Fertilidad. Cuadernos Medicina Reproductiva. Ferring. Volúmen 25, Nº 1, año 2019. FER/1189/2019/ES.

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN LA PACIENTE ONCOLÓGICA

UNIDAD DE REPRODUCCIÓN
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID
Autora: Jimena Bayón Pascual
Tutora: Ana Belén Casas Marcos

INTRODUCCIÓN

El progreso en la eficacia del tratamiento oncológico ha aumentado la supervivencia de las pacientes. Uno de los inconvenientes de los tratamientos es la pérdida de la función reproductiva. Se ha producido un avance en el desarrollo de la medicina reproductiva y han mejorado la seguridad y la eficacia de las técnicas de preservación de la fertilidad. Estos factores hacen que sea necesario el planteamiento de la preservación de la fertilidad en el momento del diagnóstico y previamente al tratamiento, junto con la reflexión y la elección de la técnica idónea en cada caso.

OBJETIVOS

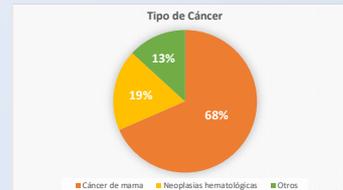
- Describir y analizar los resultados de los ciclos de preservación médica de la fertilidad realizados en la Unidad de Reproducción Asistida del HCUV desde el año 2016 hasta el 2020.
- Valorar el rendimiento del programa de vitrificación de ovocitos en función de la edad de la mujer, hormona antimulleriana, recuento de folículos antrales y número de ovocitos metafase II vitrificados, estudiar la influencia del día de inicio del ciclo y en las pacientes con cáncer de mama analizar los niveles de estradiol tras la estimulación ovárica controlada (EOC).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio	Observacional, descriptivo retrospectivo
N	• 38 pacientes
Variables relacionadas pacientes	• Edad • Patología que justifica la preservación • Recuento de folículos antrales (RFA) • Hormona antimulleriana (AMH)
Variables relacionadas tratamiento	• Tipo de tratamiento • Dosis FSH • Día del ciclo inicio de la estimulación • Estradiol día de la inducción • Uso de inhibidores de la aromatasa • N° ovocitos obtenidos • N° ovocitos MII.

RESULTADOS

Se preservaron ovocitos a 38 pacientes, siendo los cánceres más frecuentes el de mama y el hematológico.



Dividimos a las pacientes en 2 grupos de edad:

GRUPO	<35 años	≥ 35 años
Edad	28,36 años (17-34)	36,9 años (35-39)
HAM sérica	2,99	1,38
RFA basal	15,79	8,9
N° ovocitos obtenidos	16,75	5,1
N° ovocitos en MII	14,21	4

La evidencia científica estima que se necesitan entre 8-10 ovocitos MII para obtener un 59% de probabilidad de obtener una gestación. En nuestras pacientes <35 años conseguimos vitrificar 8-10 ovocitos MII en el 71,43% y en las ≥ 35 años se criopreservaron 8-10 ovocitos en MII en el 1% de las pacientes.

En 24 pacientes se siguió un ciclo clásico de estimulación ovárica controlada y en 14 pacientes se inicio el ciclo en random start, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de ovocitos MII recuperados.

Ciclo clásico	Random start	P=
13, 375 ± 10,6559	8,357 ± 4,9862	0,223

Hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto al nivel de estradiol el día de inducción de la ovulación en las pacientes con cáncer de mama a las que se les administró letrozol.

	Con IA	Sin IA	Control	P=
Edad	32,69	25	34,38	
Dosis media rFSH (UI)	243,26	211,36	216	
Estradiol sérico (pg/ml)	530,60	2591,73	3244,04	
Ovocitos MII	10,07	15,54	11	0,05

CONCLUSIONES

1. El cáncer de mama y las neoplasias hematológicas son las más frecuentes entre nuestras pacientes.
2. Existe una correlación negativa, estadísticamente significativa, entre la edad de las pacientes y el número de ovocitos MII obtenidos y positiva entre la reserva ovocitaria definida con el RFA y el valor de la AMH y el número de ovocitos MII vitrificados.
3. El rendimiento de la preservación de ovocitos en pacientes oncológicas depende de la edad y de la reserva ovárica (RFA, AMH)
4. No se objetivan diferencias estadísticamente significativas en la obtención de ovocitos MII según el momento del inicio de la EOC.
5. Utilizando las inhibidores de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama se observan niveles menores de estradiol el día de la inducción de la ovulación sin disminuir significativamente el N° de ovocitos obtenidos.
6. Es importante aportar una información adecuada y ajustada a las características de cada paciente, sobre todo en cuanto a las expectativas de futura gestación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Zafra J, Sociedad Española de Fertilidad. Documento de recomendaciones para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama. Barcelona: Glosa; 2014
2. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. Hum Reprod. 2014;29(12):2222-31.
3. 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. marzo de 2016;105(3):755-764.e8. od. 1 de diciembre de 2018;33(12):2222-31.
4. Glujovsky D, Pesce R, Miguens M, Suedo CE, Lattes K, Ciapponi A. How effective are the non-conventional ovarian stimulation protocols in ART? A systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. diciembre de 2020;37(12):2913-28.