

ESTIMULACIÓN EN PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD.

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
María Lorén Vargas	Bárbara Romero Guadix	6/07/2023
Luis Martínez Navarro	Marta García Sánchez	Fecha revisión
		6/07/2023

ÍNDICE.

- Justificación.
- Indicaciones de la vitrificación de ovocitos.
- Limitaciones para acceder al programa.
- Opciones de preservación de la fertilidad femenina.
- Estimulación ovárica para preservación de la fertilidad.
- Preservación de la fertilidad en patología ovárica benigna recurrente.
- Bibliografía.

JUSTIFICACIÓN.

La preservación de la fertilidad ha incrementado su demanda por motivos sociales, derivados de la mayor edad de las mujeres en la búsqueda de gestaciones. Hay que recordar que las mujeres nacen con un número determinado de ovocitos que van disminuyendo de forma irreversible a lo largo de la vida, desde el periodo intrauterino hasta la menopausia. Este declinar puede ser mayor en mujeres afectas de patología ovárica (endometriosis), o sometidas a cirugías ováricas o tratamientos gonadotóxicos. Estas mujeres con mayor riesgo de pérdida precoz de su reserva ovárica deben ser advertidas por su médico de la situación a la que se exponen y recibir la información adecuada para intentar paliar el problema reproductivo que les puede llegar en un futuro.

Por otro lado el incremento de la incidencia de cáncer en edades más tempranas, la mayor tasa de supervivencia al mismo, y el incremento de patologías sistémicas tratadas con fármacos gonadotóxicos, hacen necesarios Programas de Preservación de la Fertilidad, que completan los Planes Integrales de Oncología ofreciendo al paciente herramientas para su desarrollo completo futuro.

Aunque el principal objetivo de estos procesos es su curación aceptando efectos secundarios como la gonadotoxicidad de su tratamiento, los pacientes deberían recibir información adecuada de la

posibilidad de preservar su fertilidad futura, puesto que cada vez existirá un mayor número de mujeres que sobrevivan al cáncer sin haber completado sus deseos genésicos. La decisión sobre realizar una preservación de la fertilidad debe ser informada y consensuada con la paciente tanto por el profesional responsable de la asistencia oncológica o patología sistémica de la paciente donde certifique la no existencia de contraindicación para el tratamiento de estimulación, o realización de técnica de reproducción asistida así como de gestación, como por la Unidad de Reproducción Humana Asistida (RHA).

INDICACIONES DE LA VITRIFICACIÓN DE OVOCITOS.

- Motivos sociales o personales.
- Mujeres con riesgo de pérdida de su capacidad reproductiva asociada a exposición de tratamientos gonadotóxicos o cirugías ováricas benignas o malignas.
- Mujeres con riesgo de pérdida de su capacidad reproductiva asociada a procesos patológicos relacionados con fallo ovárico prematuro o disminución de la reserva folicular y/o de la calidad ovocitaria.

LIMITACIONES PARA ACCEDER AL PROGRAMA.

- Evidencia de mala reserva ovárica que limite de forma importante la eficacia del proceso o menopausia precoz.
- Tratamiento gonadotóxico ya iniciado. Se valorará individualmente en casos de tratamiento con inmunosupresores previamente administrados en enfermedades autoinmunes sistémicas.
- Contraindicación médica, oncológica y/o ginecológica para realizar hiperestimulación ovárica, punción folicular transvaginal, ovarios inaccesibles, mal pronóstico con baja posibilidad de curación del proceso principal o contraindicación para conseguir posteriormente embarazo.
- Situación clínica que contraindique la vitrificación de ovocitos y que oriente hacia otras opciones terapéuticas.
- Imposibilidad para realizar exploración ginecológica y ecografías vaginales.

OPCIONES DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD FEMENINA.

Las diferentes opciones para la preservación de fertilidad en la mujer dependen de su edad, el diagnóstico, el tipo de tratamiento, el tiempo disponible y el riesgo potencial

La técnica recomendada es vitrificación de ovocitos maduros tras estimulación ovárica y punción-aspiración folicular.

Otras opciones a tener en cuenta en casos individualizados son:

- Cirugía conservadora (quistectomía, anexectomía unilateral).
- Ooforopexia o transposición de ovarios en los casos con necesidad de radioterapia pélvica adyuvante (mediante laparoscopia o durante la cirugía de tratamiento del tumor).
- Supresión ovárica con Agonistas de la GnRH (puede disminuir los efectos gonadotóxicos del tratamiento, pero los estudios sobre su utilidad como preservación de la fertilidad son contradictorios).

ESTIMULACIÓN OVÁRICA PARA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD.

El objetivo de la preservación de ovocitos es conseguir un número adecuado de óvulos para poder en un futuro tener las máximas posibilidades de gestación. En mujeres menores de 35 años parece razonable buscar entre 10-12 ovocitos, pero a partir de 35 años el número debe incrementarse dado el incremento de aneuploidias de los mismos, de tal forma que si buscáramos un número ideal este debería ser superior a 15 ovocitos vitrificados. En ocasiones hay que repetir las estimulaciones ováricas para conseguir el objetivo marcado.

En casos sin patología médica o sin urgencia en realizar la estimulación ovárica, si bien esta puede iniciarse en cualquier fase del ciclo menstrual, lo habitual es el inicio en fase folicular precoz con gonadotropinas a dosis individualizadas (150-300 UI) según la reserva folicular de la paciente, control del pico endógeno de LH mediante protocolo de antagonista de la GnRH o usando gestágenos desde el inicio de la estimulación y desencadenando la ovulación con bolo de Análogo de la GnRH.

En aquellos casos, como el cáncer de mama, donde es frecuente la existencia de hormono-dependencia, obliga a tener en cuenta consideraciones especiales durante la estimulación ovárica, debiendo usarse inhibidores de la aromatasa desde el inicio de la estimulación y hasta que los niveles de estradiol estén por debajo de 50 pgr/ml. habitualmente 5-7 días tras extracción de ovocitos.

En casos de urgencia, la estimulación ovárica puede iniciarse en cualquier momento del ciclo (random start) para así retrasar lo menos posible el tratamiento del proceso que motivó la preservación de la fertilidad:

RESUMEN:

- Estimulación en fase folicular inicial:
 - Estimulación desde el 2-3 día de ciclo con gonadotropinas a dosis de 150-300 UI/día (en casos de patología hormonodependiente añadir Letrozol 5mg/día). En caso de controlar elevación de LH con gestágenos se iniciará tratamiento junto a las gonadotropinas. Si se utiliza antagonista empezará su uso cuando existan folículos de 12-13 mm.
La ovulación se desencadenará cuando los folículos alcancen un tamaño de 18-20 mm mediante el empleo de análogo de la GnRH (2 ampollas de 0,1mg de triptorelina ó 0,2mL de acetato de leuprorelina). En caso de baja respuesta y sin riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica se podría considerar el uso de HCG para desencadenar ovulación o realizar un doble trigger (HCG+Análogo GnRG) . El Letrozol se mantendrá a la misma dosis tras la punción para evitar un pico de E2 tras la supresión, y hasta registrar un valor menor de 50pg/dL.
- Estimulación en fase folicular tardía:
 - si existe ya un folículo dominante se puede puncionar o desencadenar ovulación e iniciar una estimulación en fase lútea, o bien

- administrar antagonista hasta obtener un E2 por debajo de 50pg/dL y tras ello se iniciará la estimulación.
-
- Estimulación en fase lútea: en este caso se puede iniciar la estimulación directamente o bien administrar antagonista hasta conseguir un E2 por debajo de 50pg/dL y tras ello se iniciará la estimulación.
- En aquellos casos en los que no se consigue el número de ovocitos ideal y hay que repetir ciclos, es factible la realización de encadenar un ciclo en fase folicular con otro en fase lútea o viceversa. Esta actuación permite obtener un mayor número de ovocitos en un solo mes acortando el periodo para conseguir el objetivo marcado.

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN PATOLOGÍA OVÁRICA BENIGNA RECURRENTE.

Cuando exista patología benigna recurrente que puede disminuir la reserva folicular de forma prematura (endometriosis grave, Teratomas ováricos repetidos), además de la preservación de ovocitos hay que tener en cuenta otras medidas de prevención de la esterilidad:

- Las pacientes deben ser informadas del beneficio de intentar la gestación en edades tempranas.
- Diagnóstico precoz y correcto seguimiento.
- Medidas de prevención de las recurrencias (principalmente con anticonceptivos orales en endometriosis).
- Individualización de las indicaciones de cirugía.
- Técnicas quirúrgicas conservadoras de tejido ovárico.
- Punción-aspiración-esclerosis con etanol en casos de endometriomas ováricos.

USO DE LOS OVOCITOS.

Los ovocitos pueden permanecer vitrificados hasta que la paciente cumpla sus deseos genésicos, edad no establecida en nuestro país de forma legal. Parece prudente una edad máxima de 50-55 años, pero este punto es motivo de discusión ética dentro de las sociedades científicas. También hay que reseñar que los ovocitos pueden ser utilizados por la paciente o por su pareja en caso de que esta sea femenina, dentro de la técnica denominada ROPA. En pocos casos y siempre que la paciente acepte y reuna los requisitos que marca la ley española sobre donación de gametos podrían ser donados a otras mujeres.

BIBLIOGRAFÍA.

- Cobo A, Coello A, de Los Santos MJ, Giles J, Pellicer A, Remohí J, García-Velasco JA. Number needed to freeze: cumulative live birth rate after fertility preservation in women with endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(4):725-732.
- Cobo A, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1091-1101.
- Cobo A, Giles J, Paoletti S, Pellicer A, Remohí J, García-Velasco JA. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertil Steril*. 2020;113(4):836-844.
- Guía de Reproducción Humana Asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Enero

2023. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía. https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-mediapdf_publicacion/2023/Guia%20RHA_SSPA_2023.pdf.
- Laura de la Fuente, Sofía Ortega, Ana Monzó, Berta Martín, María José Iñarra, Corazón Hernández, Belén Castells, Bárbara Romero, Jose Luis Muñoz, Ana Belén Casas. Preservación de fertilidad en endometriosis: estado actual de conocimiento y papel del sistema público de salud. Medicina Reproductiva y Embriología Clínica. 2016; 3:119-127.
 - Recomendaciones del Grupo de Interés en Asistencia en Reproducción en el Sistema Público de Salud en preservación de fertilidad en endometriosis. <https://www.sefertilidad.net/docs/grupos/publicos/recomendaAsistencia.pdf>