

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
Montserrat de Andrés Cara Lidia Martín Sances	Juan Lorente González	Julio-2023
		Fecha revisión
		Julio-2025

## Preservación de la Fertilidad en la Mujer

### DEFINICIÓN

La preservación de la fertilidad hace referencia al conjunto de medidas médicas, quirúrgicas y de laboratorio aplicables a todas aquellas personas que pueden ver disminuida su reserva ovárica y por tanto su capacidad reproductiva posterior.

### INDICACIONES

#### 1. Preservación de la fertilidad no médica, social o planificable

Es un hecho evidente el retraso de la maternidad en la sociedad actual. En España la edad media del primer hijo se sitúa por encima de los 32 años. Según datos del Instituto Nacional de Estadística 2.016, a los 35 años un 70% de las mujeres no tienen hijos y un 60% a los 40 años. Son diferentes los factores que ha condicionado esta realidad: incorporación de la mujer al mundo laboral, problemas en la conciliación familiar, cultura del ocio, etc.

Los ovarios poseen un número fijo y limitado de folículos primordiales al nacimiento, que constituyen la reserva ovárica. Esta cantidad va disminuyendo a lo largo de la vida: Al nacimiento existen alrededor de 2 millones de folículos; cuando se alcanza la menarquia quedan unos 400.000; la atresia de folículos se acelera a partir de los 37-38 años, quedando tan solo 25.000; a los 50 años aproximadamente se alcanza la menopausia.

A todo esto hay que aunar el concepto de calidad ovocitaria, que hace referencia a la probabilidad que tienen estos ovocitos de generar embriones euploides, ya que a medida que avanza la edad aparecen alteraciones en la división celular, en buena parte por disfunción del huso meiótico.

El envejecimiento ovárico se traduce en una pérdida de fertilidad, reduciendo la probabilidad tanto de concepción espontánea como de embarazo mediante técnicas de reproducción asistida.

Conciliar el envejecimiento reproductivo de nuestra sociedad moderna con el reloj biológico natural de la mujer debe ser tenido en cuenta y resulta necesario el desarrollar medidas sociales,

políticas y médicas que lo favorezcan. La criopreservación de ovocitos es la técnica establecida para este grupo de población.

Las mujeres que consideren la criopreservación ovocitaria para la pérdida de la fertilidad relacionada con el envejecimiento deben estar completamente informadas acerca de las tasas de éxito, riesgos, beneficios, costes y las posibles consecuencias a largo plazo, sobre todo aquellos riesgos relacionados con las gestaciones en edades tardías.

Actualmente esta indicación no está contemplada en la cartera de servicios del Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA).

## **2. Preservación de la fertilidad por indicación oncológica**

La patología tumoral maligna en mujeres de diferentes edades, así como los tratamientos requeridos (quimio y radioterapia), pueden ocasionar problemas de esterilidad e infertilidad. La mayor eficiencia de los programas de prevención y tratamiento de los procesos oncológicos ha permitido durante los últimos años un incremento en la supervivencia de estas pacientes. Un aspecto de interés creciente en estas supervivientes es su calidad de vida, incluyendo la posibilidad de cumplir su deseo de maternidad biológica.

Ante una paciente que va a recibir tratamiento oncológico, se deben valorar los riesgos de gonadotoxicidad derivados del mismo. Para estimar el riesgo individual de gonadotoxicidad se deben considerar las características del tratamiento propuesto, de la paciente (edad, reserva folicular) y de la enfermedad de base.

El SSPA contempla en su cartera de servicios la posibilidad de preservar la fertilidad a las pacientes con procesos oncológicos que vayan a ser sometidas a tratamientos gonadotóxicos, siempre y cuando cumplan con el resto de condiciones generales para las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida en el SSPA (edad inferior a 40 años, no existencia de esterilización voluntaria y ausencia de mala reserva folicular).

## **3. Preservación de la fertilidad por causa médica no oncológica**

Indicada en aquellas situaciones médicas en las que existe un elevado riesgo de fallo ovárico precoz (FOP). Suponen un 8 – 13 % de las indicaciones de preservación de fertilidad. Se incluyen en este grupo:

- *Pacientes con endometriosis*

Presentan mayor riesgo de FOP, especialmente en casos de afectación ovárica bilateral o cirugía recurrente. La disminución de la reserva ovárica es especialmente evidente tras la cirugía, ya que se

produce daño ovárico mecánico secundario a la escisión del quiste y un daño sobreañadido por la acción térmica de la electrocoagulación. Actualmente las indicaciones de cirugía de la endometriosis se reservan para aquellas mujeres con clínica de dolor no controlable mediante otros métodos, dificultad en el acceso a los ovarios durante la punción folicular o en caso de endometriomas de gran tamaño o con dudas respecto a la benignidad de los mismos.

- *Patología ovárica quirúrgica*

Se debe plantear preservar fertilidad ante el riesgo de patología recurrente, sobre todo en tumores dermoides, tumores borderline de ovario u otros quistes ováricos recurrentes.

- *Enfermedades autoinmunes*

Algunas enfermedades como el lupus ritematoso sistémico (LES), artritis reumatoidea, enfermedad de Wegener o esclerosis múltiple precisarán en ocasiones de tratamiento inmunosupresor con agentes alquilantes (ciclofosfamida), con la consiguiente posibilidad de fallo ovárico prematuro. Este riesgo aumenta con la edad de la mujer, la dosis acumulada de fármaco, el estado basal de reserva ovárica y el tipo de agente utilizado.

- *Trasplante de médula ósea*

Algunos procesos hematológicos no oncológicos como la talasemia, la anemia de células falciformes, anemia de Fanconi y otros síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos realizarán tratamientos con quimio y radioterapia para destruir la médula existente, antes de la realización de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

- *Patologías genéticas y cromosómicas*

Pacientes con síndrome de Turner, translocaciones del cromosoma X, portadoras de mutación FMR1 (X-frágil) o mutaciones de BRCA pueden presentar una insuficiencia ovárica prematura y estaría indicado preservar la fertilidad. En estas pacientes, junto con la técnica de reproducción asistida para conseguir gestación, se aconsejara realizar técnicas de diagnóstico genético embrionario.

El SSPA contempla en su cartera de servicios la posibilidad de preservar la fertilidad a las pacientes con procesos no oncológicos que conlleven (o su tratamiento) un elevado riesgo de pérdida de la fertilidad, siempre y cuando cumplan con el resto de condiciones generales para las pacientes que son sometidas a técnicas de reproducción asistida en el SSPA (edad inferior a 40 años, no existencia de esterilización voluntaria y ausencia de mala reserva folicular). El Grupo de Interés de Centros Públicos de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) elaboró en 2.016 un documento sobre preservación de fertilidad en mujeres con endometriosis, en el que se aconsejaba la preservación de la fertilidad en los siguientes casos (criterios solo para centros públicos):

“Serán candidatas a vitrificación las pacientes con endometriosis cuando se den 2 de las siguientes condiciones: 1) endometrioma bilateral de más de 4 cm o recurrencia posquirúrgica de la endometriosis; 2) edad  $\leq$  35 años, y 3) marcadores de reserva ovárica no indicativos de baja reserva ovárica (AMH  $>$  1 ng/ml; recuento de folículos antrales  $>$ 5, o FSH  $>$  10 UI/ml)”.

#### 4. Preservación de la fertilidad en los pacientes transgénero mujer-hombre

Las pacientes que van a realizar una reasignación de sexo de mujer a hombre van a precisar tratamiento con análogos de la GnRH para suprimir la actividad ovárica y testosterona para desarrollar caracteres sexuales masculinos y cirugía. Actualmente la mayoría de las sociedades nacionales e internacionales han establecido recomendaciones para que se ofrezca asesoramiento reproductivo a las personas transgénero antes de iniciar los tratamientos hormonales de reasignación de sexo, una vez alcanzada la pubertad. Si el tratamiento hormonal con testosterona ya ha sido iniciado, se ha descrito también el cese previo de testosterona 3 meses y posterior estimulación ovárica para preservación de ovocitos. La preservación ovárica permitiría mantener la posibilidad de ser padres genéticos mediante la consecución de la gestación mediante técnicas de reproducción (si mantienen intacto el útero) o mediante donación de sus óvulos a una pareja mujer con capacidad de gestar (método ROPA). Otras opciones como la gestación mediante subrogación uterina, no están autorizadas en España.

El SSPA contempla en su cartera de servicios la posibilidad de preservar la fertilidad a pacientes transgénero en las mismas circunstancias que para el resto de mujeres, siempre y cuando la persona transgénero vaya a preservar sus óvulos para uso propio y conserve, por tanto, su capacidad para gestar.

## TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

### Criopreservación ovocitaria

La criopreservación de ovocitos es actualmente la técnica de elección para la preservación de la fertilidad. Se requiere un estado postpuberal y la posibilidad de demorar el inicio del tratamiento gonadotóxico unas dos semanas.

Esta técnica requiere de la estimulación ovárica farmacológica para inducir el desarrollo folicular múltiple y la maduración ovocitaria, tras la cual los gametos son extraídos mediante aspiración ovárica y vitrificados (técnica de congelación rápida, que disminuye la formación de cristales intracelulares). La edad en la cual se realizó la vitrificación y el número de ovocitos vitrificados son predictores del éxito para conseguir un recién nacido en el futuro. Los datos actuales son demasiado limitados para

determinar si las pacientes oncológicas tienen resultados similares a los de las pacientes con preservación electiva de la fertilidad o con donantes de ovocitos.

### **Criopreservación embrionaria**

La criopreservación de embriones es una técnica de eficacia y seguridad demostrada en el campo de la medicina reproductiva, con varias connotaciones a tener en cuenta. Por un lado, la pérdida de la autonomía reproductiva de la mujer, al utilizar gametos masculinos. En mujeres sin pareja se necesitará el uso de semen de un donante, no contemplado en todas las ocasiones. Se debe asesorar a las pacientes sobre las tasas de éxito, teniendo en cuenta la edad de la paciente en el momento de la extracción de los óvulos y el número y día de congelación de los embriones vitrificados.

### **Criopreservación de corteza ovárica y autotransplante posterior**

La crioconservación de tejido ovárico implica la obtención de tejido cortical ovárico antes de la insuficiencia ovárica mediante laparoscopia o laparotomía, la disección del tejido en fragmentos pequeños y la crioconservación mediante una técnica de congelación lenta (de elección actualmente, por su mayor experiencia) o vitrificación. Posteriormente, cuando sea factible la gestación, se realizará el trasplante del mismo. Según el lugar del cuerpo donde se realice podrá ser ortotópico, si el ovario se coloca en el mismo lugar que ocupaba originalmente, o heterotópico, si se coloca en un lugar distinto. La función del tejido se recupera en un 25% de los casos, entre 4-9 meses después, y su duración es variable habiéndose descrito su funcionalidad hasta 7 años después.

Es una técnica establecida como estrategia de preservación de la fertilidad en casos en donde las pacientes no son candidatas a la criopreservación de ovocitos, como en las pacientes prepúberes o en aquellas pacientes oncológicas que deben realizar el tratamiento oncológico de inmediato y no da tiempo a realizar la preservación ovocitaria. Puede también ser una opción en cirugías de patología benigna recurrente, como casos de endometriosis o tumores benignos del ovario. No se aconseja en mujeres mayores de 36 años.

La gestación puede conseguirse de forma espontánea o tras una fecundación in vitro. Hasta el año 2.020 se habían comunicado más de 200 recién nacidos conseguidos mediante esta técnica, por lo que algunos países ya han de dejado de considerarla como experimental.

Una de las principales preocupaciones que conlleva es la posibilidad de reintroducir células malignas con el autotrasplante. A este respecto, se consideran tumores con elevado riesgo de reimplante a la leucemia, neuroblastoma, cáncer de mama avanzado, Burkitt y portadoras BRCA, en donde estaría contraindicada esta opción.

### **Quimioprofilaxis**

El uso de análogos de GnRH para la protección de los ovarios durante la quimioterapia ha sido valorado en múltiples ensayos controlados aleatorizados, pero los resultados siguen siendo controvertidos. Los estudios se han visto limitados por un seguimiento inadecuado y la evaluación de medidas sustitutivas de la fertilidad en lugar de las tasas de embarazo. Actualmente se recomienda ofrecer agonistas de GnRH a pacientes con cáncer de mama, para reducir el riesgo de insuficiencia ovárica prematura, pero no debe usarse como sustituta de otras alternativas de preservación de la fertilidad. Esta terapia puede además ayudar a prevenir el sangrado abundante en las pacientes con trombocitopenia relacionada con la quimioterapia y el trasplante de células madre.

### **Transposición ovárica**

La radioterapia está indicada para el tratamiento de neoplasias malignas pélvicas, incluidas los cánceres de cuello uterino, recto, vagina, sarcomas y linfomas que afectan la región pélvica. La transposición ovárica, reposicionando quirúrgicamente los ovarios lejos de la zona de radiación, se ha propuesto para proteger a los ovarios de los efectos negativos de la radiación. Tras la transposición ovárica puede ser necesario aplicar técnicas de reproducción asistida para restaurar la fertilidad de la paciente, pudiendo existir una peor accesibilidad a punción de dichos ovarios.

### **Maduración in vitro de ovocitos**

La maduración in vitro de ovocitos requiere la aspiración de folículos para obtener ovocitos inmaduros, madurarlos en el laboratorio y posteriormente vitrificarlos. La maduración in vitro es un método alternativo, que permite no retrasar en determinados pacientes el inicio del tratamiento quimioterápico. Existen pocos datos recogidos de recién nacidos tras la realización de esta técnica.

### **Cirugía conservadora en neoplasias reproductivas**

El tratamiento principal de la mayoría de los cánceres ginecológicos es la cirugía, que normalmente conlleva la pérdida de la posibilidad de gestación. En pacientes jóvenes con deseo reproductivo, bien seleccionadas y en estadios precoces de la enfermedad se pueden llevar a cabo tratamientos quirúrgicos conservadores, en lugar de los tratamiento estándares establecidos. Es el caso de algunas pacientes con cáncer de ovario, en las que se puede plantear cistectomías o anexectomías unilaterales, y el de algunas pacientes con cáncer de cérvix, a las que se les puede ofertar una traquelectomía (extirpación ampliada del cuello del útero).

## CONSIDERACIONES PRÁCTICAS EN LA CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS

### Estimulación ovárica

El objetivo fundamental de la estimulación ovárica es obtener el número máximo de ovocitos, para poder ser vitrificados, sin causar hiperestimulación. Además, en pacientes con cáncer, debemos hacerlo en el menor tiempo posible, para no demorar el tratamiento oncológico.

- *Estimulación convencional*

Se utilizan habitualmente los protocolos de estimulación con antagonistas de la GnRH por su corta duración y seguridad al desencadenar la ovulación con bolo de agonista de la GnRH.

- *Estimulación aleatoria (“random start”)*

Hoy en día se sabe que los folículos se reclutan hasta en tres oleadas dentro de un ciclo ovárico. Este desarrollo folicular tan extremadamente dinámico permite estimular el desarrollo folicular en cualquier etapa del ciclo y nos permite el inicio de la estimulación desde el mismo día en que llegue la paciente a la consulta. Este protocolo ha brindado flexibilidad en el inicio de la estimulación ovárica y optimiza el tiempo que tenemos para poder realizar la preservación de la fertilidad.

- *Doble estimulación (“duo stim”)*

Consiste en realizar dos estimulaciones ováricas sucesivas, una en la fase folicular y otras en la fase lútea subsiguiente, con dos recuperaciones de ovocitos al final de ambas. Este tipo de pauta consigue aumentar la disponibilidad de ovocitos maduros y puede ser de utilidad en mujeres oncológicas con baja respuesta folicular y que no cuenten con tiempo para llevar a cabo dos estimulaciones.

- *Estimulación en cánceres hormono-dependientes*

En los tumores malignos hormono-dependientes (mama, ovario y endometrio), el proceso de estimulación ovárica para la vitrificación de ovocitos podría suponer un riesgo, debido a las elevadas concentraciones de estrógenos que se alcanzan, lo que podría inducir el crecimiento tumoral y favorecer las recidivas. Se ha propuesto el empleo de inhibidores de la aromatasa (letrozol) durante la estimulación ovárica, para generar una potente supresión de los niveles circulantes de estrógenos. El letrozol se administra desde el inicio de la estimulación, a dosis de 5 mg diarios, junto con las gonadotropinas y se mantiene hasta el día en el que se desencadena la maduración ovocitaria. Tras la recuperación de los ovocitos se suele retomar, hasta que el nivel de estradiol esté por debajo de 50 pg/ml o hasta la aparición de la menstruación.

La maduración ovocitaria mediante el uso de agonistas de la GnRH, en lugar de hacerlo con gonadotropina coriónica, consigue también disminuir los niveles de estradiol más rápidamente tras la punción ovárica, sin que se reduzca el número de ovocitos maduros obtenidos.

## Eficacia

La preservación de la fertilidad mediante vitrificación ovocitaria ha demostrado ser eficaz para salvaguardar la fertilidad, tanto en pacientes con preservación planificada o electiva, como en pacientes oncológicas. La edad a la que se realice y el número de ovocitos maduros vitrificados están directamente relacionados con el éxito en conseguir un futuro hijo. En el grupo de preservación electiva, se debe aconsejar a las mujeres vitrificar sus óvulos a edades inferiores a 36 años. Es preciso acumular un número suficiente de ovocitos para tener un máximo de posibilidades de éxito; cuantos más ovocitos, mayor es la tasa acumulada de nacidos vivos. Las pacientes de 35 años o menos, sometidas a preservación de la fertilidad, presentan una tasa acumulada de recién nacido vivo, tras la desvitrificación de ovocitos de casi el 95 %, en los casos en los que se desvitrifican al menos 24 ovocitos, y de 42 % en el caso de 10 ovocitos. Las pacientes de más 35 años presentaron una tasa acumulada de recién nacido vivo de máximo 50% tras emplear al menos 20 ovocitos y de 25,2% con 10 ovocitos congelados. Se recomienda un número mínimo de 8 a 10 ovocitos maduros vitrificados para conseguir una tasa de éxito razonable tras la fecundación de los mismos.

Recientemente están apareciendo trabajos en los que se compara la eficacia de las diferentes técnicas de preservación (Tabla 1).

**Tabla 1. Resultados obtenidos con diferentes técnicas de preservación de fertilidad en pacientes oncológicas**

	Criopreservación de ovocitos	Criopreservación embrionaria	Criopreservación de corteza ovárica	P
<b>N (mujeres)</b>	170	75	550	
<b>Embarazo clínico</b>	34,9	49,0	43,8	n. s.
<b>Aborto</b>	9,2 <sup>a</sup>	16,9 <sup>b</sup>	7,5 <sup>c</sup>	a-b: n. s. a-c: n. s. b-c: < 0,05
<b>Recién nacido vivo</b>	25,8	35,3	32,3	n. s.

Realizada con datos procedentes de *Dhonnabháin BN, et al. Fertil Steril 2022*

## Tasa de retorno en la recuperación de ovocitos

Menos del 10 % de las pacientes con criopreservación ovárica por causa médica y aproximadamente entre 15 - 40 % de las pacientes con criopreservación ovárica planificada han vuelto a utilizar sus ovocitos criopreservados, lo que limita los estudios sobre los resultados clínicos en estas pacientes.

## CONCLUSIONES

- Debemos proporcionar una información adecuada a las personas que preservan su fertilidad. No podemos generar una “falsa seguridad” de fertilidad, ya que estas técnicas no aseguran el embarazo futuro y deben ser consideradas una medida preventiva, que no implica una garantía de éxito y que genera además unos costes y riesgos añadidos. Por tanto, la preservación de la fertilidad no puede interpretarse como un seguro de fertilidad futura.
- Siempre debe tenerse en cuenta la edad y la reserva folicular dentro del asesoramiento, independientemente de la causa por la que se vaya a preservar.
- Antes de utilizar el material almacenado, se debe evaluar minuciosamente la aptitud para el embarazo, teniendo en cuenta los efectos tardíos del tratamiento, la edad de la paciente y el intervalo desde el tratamiento.
- El manejo de las pacientes oncológicas en edad fértil requiere una evaluación integral que incluya no solo el tratamiento específico de la enfermedad, sino también los potenciales efectos gonadotóxicos a corto y largo plazo de los tratamientos. La valoración de las distintas estrategias disponibles debe ser rutinaria en todos los casos, siempre individualizada, precoz durante el diagnóstico y antes de iniciar cualquier tratamiento gonadotóxico, para maximizar su eficacia y evitar retrasos en el tratamiento oncológico específico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dhonnabh BN, Elfaki N, Fraser K, Petrie A, Jones BP, et al. A comparison of fertility preservation outcomes in patients who froze oocytes, embryos, or ovarian tissue for medically indicated circumstances: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2022;117:1266-76.
- Sociedad Española de Fertilidad (2021). Calvo M, Ferrando M, Franco Y, et al. Ciclos de preservación de ovocitos: indicaciones y procedimientos. Guías Clínicas SEF. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=biblioteca&subSeccion=guiasClinicas>
- Sociedad Española de Fertilidad (2021). Ceballos E, Domingo J, Franco Y, et al. Cáncer y Reproducción. Guías Clínicas SEF. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=biblioteca&subSeccion=guiasClinicas>
- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020. DOI:10.1093/hropen/hoaa052.

- Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006
- Goday A, Manau D, Domingo J. Preservación de la fertilidad en patología médica no oncológica *Cuadernos de medicina reproductiva*. 2019;25:43-53.
- Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod*. 2018;33:2222–31.
- Grupo de Interés de Asistencia en Reproducción de los Centros Públicos de la SEF. Preservación de fertilidad en endometriosis: estado actual de conocimiento y papel del sistema público de salud. *MEDRE*. 2016;3(3):119-127.