

# Estudio de la efectividad y de la seguridad de la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas

Effectiveness and safety  
of oocyte and ovarian tissue  
cryopreservation for fertility  
preservation in oncological  
patients

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2018**

MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL



Plataforma de Evaluación de Tecnologías Sanitarias



Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
Instituto  
de Salud  
Carlos III



# Estudio de la efectividad y de la seguridad de la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas

Effectiveness and safety  
of oocyte and ovarian tissue  
cryopreservation for fertility  
preservation in oncological  
patients

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Estudio de la efectividad y de la seguridad de la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas.

C. Asensio del Barrio y M. Palma Ruiz. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud "Carlos III". 2018.

1 archivo pdf;- (Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave: Criopreservación de ovocitos; Criopreservación de tejido ovárico; Preservación de la fertilidad; Pacientes oncológicas; Revisión sistemática; Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Keywords: Oocyte cryopreservation; Ovarian tissue cryopreservation; Fertility preservation; Oncological patients; Systematic Review; Health Technologies Assessment.

**Autoras:**

Cristina Asensio del Barrio

Matilde Palma Ruiz

**Revisión interna:**

Jesús González Enríquez.

**Convenio de colaboración/financiación:**

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

**Para citar este informe:**

**ASENSIO DEL BARRIO C, PALMA RUIZ M.** Estudio de la efectividad y de la seguridad de la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Madrid. 2018. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Declaración de conflicto de interés:**

Las autoras y el revisor declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

**Fecha de edición:**

Edita: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de evaluación de tecnologías Sanitarias

ISCIII

NIPO pdf: 062-18-011-1

NIPO epub: 062-18-012-7

MSCBS

NIPO pdf: 680-18-081-7

NIPO epub: 680-18-082-2

Maquetación: Estugraf Impresores, S.L.

# Estudio de la efectividad y de la seguridad de la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas

Effectiveness and safety  
of oocyte and ovarian tissue  
cryopreservation for fertility  
preservation in oncological  
patients

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL



Ministerio de Educación,  
Cultura y Deporte



Instituto  
de Salud  
Carlos III

Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias



# Índice

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	7
<b>ALGUNAS DEFINICIONES</b>	11
<b>RESUMEN</b>	15
<b>1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN</b>	19
<b>Algunas cifras del cáncer en niñas, adolescentes y mujeres adultas en edad fértil</b>	19
<b>Tratamientos gonadotóxicos en niñas/mujeres con cáncer</b>	20
<b>Supervivencia de pacientes oncológicas y afectación de la fertilidad</b>	23
<b>Tratamientos para la preservación de la fertilidad</b>	25
1. Criopreservación de embriones	25
2. Criopreservación de ovocitos	25
3. Congelación del tejido ovárico y posterior autotrasplante	26
4. Maduración <i>in vitro</i> de ovocitos	29
5. Transposición ovárica u ovariopexia	31
6. Quimioprofilaxis o protección farmacológica de los ovarios	32
<b>LA CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS</b>	32
1. Determinación de la reserva ovárica	32
2. La estimulación ovárica controlada	33
3. Extracción de ovocitos	39
4. Congelación	40
5. Descongelación y desvitrificación	43
6. Transferencia de embriones	44
<b>SEGURIDAD DE LA CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS Y TEJIDO OVÁRICO</b>	45
<b>2. ALCANCE Y OBJETIVOS</b>	49
<b>Alcance</b>	49
<b>Objetivos</b>	49
<b>3. Metodología</b>	51
3.1. Búsqueda bibliográfica	51
Fuentes de información	51
Términos de búsqueda	52
3.2. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos	53
a) Criterios de inclusión	53
b) Criterios de exclusión	55
3.3. Proceso de selección de los estudios	55

3.4. Extracción de datos	55
3.5. Síntesis de la evidencia	57
3.6. Revisión interna/externa	58
<b>4. RESULTADOS</b>	59
4.1. Resultados de la búsqueda	59
Tabla 1. Resultados de la búsqueda.	59
4.2. Resultados clínicos de efectividad y seguridad de la criopreservación de ovocitos	60
4.3. Resultados clínicos de efectividad y seguridad de la criopreservación de tejido ovárico	62
4.4. Estudios sobre percepciones de pacientes y profesionales	68
<b>5. GUÍAS, DOCUMENTOS DE CONSENSO Y RECOMENDACIONES DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS</b>	75
Tabla 2. Recomendaciones más relevantes sobre PF	83
<b>6. DISCUSIÓN</b>	85
<b>7. CONCLUSIONES</b>	101
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	105
<b>ANEXO I. Estrategias de búsqueda</b>	127
<b>ANEXO II. Escala de valoración de la evidencia para series de casos (IHE)</b>	131
<b>ANEXO III. Diagrama de flujo de la selección de estudios</b>	133
<b>ANEXO IV. Artículos excluidos</b>	135
Tabla 3. Artículos excluidos	135
<b>ANEXO V. Tablas de extracción de datos de los artículos originales sobre criopreservación de ovocitos</b>	137
Tabla 4. Características de los estudios y de las pacientes. Protocolo COS	138
Tabla 5. Criopreservación de ovocitos	144
Tabla 6. Resultados clínicos	148
<b>ANEXO VI. Niveles de evidencia y grados de recomendación del Royal College of Obstetricians and Gynecologists</b>	151
<b>ANEXO VII. Niveles de evidencia y grados de recomendación de la ESMO</b>	153

# Listado de abreviaturas y acrónimos

<b>AHRQ</b>	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
<b>AMH</b>	Hormona antimülleriana
<b>ASCO</b>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>ASEBIR</b>	Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción
<b>ASRM</b>	<i>American Society of Reproductive Medicine</i>
<b>BVS</b>	Biblioteca Virtual en Salud
<b>CENTRAL</b>	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
<b>COS</b>	Estimulación Ovárica Controlada ( <i>Controlled Ovarian Stimulation</i> )
<b>CPA</b>	Agentes Crioprotectores ( <i>Cryoprotective Agents</i> )
<b>CRD</b>	<i>Centre for Review and Dissemination</i>
<b>DARE</b>	Database of Abstracts of Reviews of Effects
<b>DMSO</b>	Dimetil Sulfóxido
<b>EA</b>	Eventos Adversos
<b>EG</b>	Etilenglicol
<b>ESHRE</b>	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
<b>ESMO</b>	<i>European Society of Medical Oncology</i>
<b>ETS</b>	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
<b>FIGO</b>	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
<b>FSH</b>	Hormona Folículo Estimulante
<b>GnRH</b>	Hormona Liberadora de Gonadotropina
<b>hCG</b>	Hormona Gonadotropina Coriónica
<b>HFEA</b>	<i>Human Fertilization and Embryology Authority</i>
<b>HL</b>	Linfoma Hodgkin ( <i>Hodgkin lymphoma</i> )
<b>ICSI</b>	Inseminación por Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides ( <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i> )
<b>IHE</b>	<i>Institute of Health Economics</i>
<b>INHATA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>ISFP</b>	<i>International Society of Fertility Preservation</i>



<b>IVF</b>	Fertilización <i>In Vitro</i> ( <i>In Vitro Fertilitation</i> )
<b>IVM</b>	Maduración <i>In Vitro</i> ( <i>In Vitro Maduration</i> )
<b>LH</b>	Hormona Luteinizante
<b>LLA</b>	Leucemia Linfocítica Aguda
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institute</i>
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NHL</b>	Linfoma No Hodgkin ( <i>Non-Hodgkin lymphoma</i> )
<b>NHS-EED</b>	<i>National Health Service-Economic Evaluation Database</i>
<b>OTC</b>	Criopreservación de Tejido Ovárico ( <i>Ovarian Tissue Cryopreservation</i> )
<b>OTT</b>	Trasplante de Tejido Ovárico ( <i>Ovarian Tissue Transplantation</i> )
<b>PCR</b>	Reacción en Cadena de la Polimerasa
<b>PF</b>	Preservación de la Fertilidad
<b>POF</b>	Fallo Ovárico Precoz ( <i>Premature Ovarian Failure</i> )
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RA</b>	Reproducción Asistida
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>SART</b>	<i>Society for Assisted Reproductive Technology</i>
<b>SEC</b>	Sociedad Española de Contracepción
<b>SEF</b>	Sociedad Española de Fertilidad
<b>SEGO</b>	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
<b>SEHOP</b>	Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica
<b>SHO</b>	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>TBI</b>	Irradiación Corporal Total ( <i>Total Body Irradiation</i> )
<b>TRA</b>	Técnicas de Reproducción Asistida
<b>VEGF</b>	Factor de Crecimiento del Epitelio Vascular



# Algunas definiciones

Aborto espontáneo: pérdida espontánea de un embarazo clínico antes de la semana 20 de gestación (o si se desconoce la edad, pérdida de embrión/feto de menos de 400 g).

Aborto precoz: si después de dar positivo el test de embarazo, el embrión no progresa después de la semana 12 de gestación. Esto incluye aborto espontáneo, embarazo bioquímico y embarazo ectópico.

Aborto tardío: el ocurrido entre las semanas 13 a 20 de gestación.

Anomalías congénitas: todas las anomalías estructurales, funcionales y genéticas diagnosticadas en fetos abortados, en recién nacidos o en el período neonatal.

Bajo peso al nacimiento: nacido vivo con menos de 2.500 g.

Embarazo bioquímico o preclínico: embarazo diagnosticado sólo por detección de beta hCG a los 10-12 días de la transferencia de embriones.

Embarazo clínico: presencia de al menos un saco gestacional intrauterino con latido cardíaco detectado mediante ecografía transvaginal, entre los días 35-42 de gestación.

Embarazo ectópico: la implantación tiene lugar fuera de la cavidad uterina.

Embarazo en curso o Progresión del embarazo (*Ongoing pregnancy*): presencia de al menos un embrión más allá de la semana 12 de gestación.

Esterilidad: imposibilidad permanente para concebir.

Fallo ovárico agudo: amenorrea inmediatamente después de un tratamiento.

*Germinal vesicle breakdown (GVBD)*: el ovocito reanuda la meiosis en respuesta al pico de LH y queda en metafase II (MII) de la 2ª meiosis.

Infertilidad: imposibilidad para llevar a término el embarazo.

Inseminación por Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI): procedimiento de FIV en el que un solo espermatozoide se microinyecta en el interior del ovocito.

Muy bajo peso al nacimiento: nacido vivo con menos de 1.500 g.

Preembrión: embrión *in vitro* constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde.

Tasa de implantación: número de embriones implantados en endometrio dividido por el número de embriones transferidos.

Tasa de embarazos clínicos (Clinical Pregnancy Rate, CPR) por ciclo: se define como la presencia de uno o más sacos fetales con latido cardíaco detectado por ecografía entre los días 35-42 después de la transferencia del embrión dividido por el número de ciclos iniciados o ciclos de aspiración.

Tasa de embarazos clínicos (Clinical Pregnancy Rate, CPR) por embrión transferido: se define como la presencia de uno o más sacos fetales con latido cardíaco detectado por ecografía entre los días 35-42 después de la transferencia del embrión dividido por el número de embriones transferidos.

Tasa de embarazos en curso (Ongoing pregnancy rate, OPR) por ciclo: número de pacientes con al menos un embrión con latido cardíaco dentro de un saco gestacional intrauterino dividido por el número de ciclos de descongelación o desvitrificación.

Tasa de embarazos en curso (Ongoing pregnancy rate, OPR) por embrión transferido: número de pacientes con al menos un embrión con latido cardíaco dentro de un saco gestacional intrauterino dividido por el número de embriones transferidos.

Tasa de embarazos en curso (Ongoing pregnancy rate, OPR) por ovocito descongelado: número de pacientes con al menos un embrión con latido cardíaco dentro de un saco gestacional intrauterino dividido por el número de ovocitos descongelados.

Tasa de fertilización: número de ovocitos fertilizados (que muestren dos pronúcleos) después de ICSI dividido por el número total de ovocitos inseminados.

Tasa de niños nacidos vivos (Live Birth Rate, LBR) por embriones transferidos: número de niños nacidos vivos dividido por el número de embriones transferidos.

Tasa de niños nacidos vivos (Live Birth Rate, LBR) por ovocitos descongelados: número de niños nacidos vivos dividido por el número de ovocitos descongelados.

Tasa de supervivencia de los ovocitos: número de ovocitos que sobreviven después de la descongelación o desvitrificación

dividido por el número total de ovocitos descongelados o desvitrificados.

Vesícula germinal (*germinal vesicle, GV*): el ovocito está detenido en la profase de la 1ª meiosis.



# Resumen

## Introducción

La patología tumoral maligna en mujeres de diferentes edades así como los tratamientos requeridos pueden ocasionar problemas de esterilidad e infertilidad. En los últimos años ha aumentado considerablemente la demanda de técnicas para la preservación de la fertilidad. Estos métodos podrían clasificarse en tres grupos: los de criopreservación de embriones, de ovocitos y de tejido ovárico, los quirúrgicos (transposición ovárica) y quimioprolácticos (análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, GnRH). Dependiendo de la edad de la paciente y de la localización tumor se podrá elegir el método más apropiado.

## Objetivo

En este informe se pretende valorar la efectividad y seguridad de la criopreservación de ovocitos y de la criopreservación de tejido ovárico en pacientes oncológicas; sintetizar las principales recomendaciones de uso de ambas técnicas; valorar las percepciones de las pacientes y profesionales implicados en el manejo terapéutico; y finalmente identificar necesidades de investigación futura en el ámbito de la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico en pacientes oncológicas.

## Métodos

Para estudiar la efectividad terapéutica y la seguridad de la criopreservación de ovocitos se realizó una revisión sistemática de la literatura científica; para la criopreservación de tejido ovárico, se revisaron documentos secundarios. Para valorar las percepciones de las pacientes se llevó a cabo una revisión de documentos secundarios y estudios cualitativos y de encuesta. Se consultaron diversas fuentes de información relacionadas con ciencias de la salud: las principales bases de datos bibliográficas (PubMed y Embase), la Cochrane Library, los sitios web de Sociedades Científicas, Asociaciones y Colegios médicos internacionales, entre otros.

Para la valoración de la calidad de los estudios con series de casos se utilizó la escala de valoración de la evidencia para series de casos propuesta por el Institute of Health Economics.

## Resultados

Se han incluido 45 publicaciones: 10 son artículos primarios de pacientes oncológicas a quienes se les había realizado criopreservación de ovocitos, 5 revisiones sobre criopreservación de tejido ovárico (2 narrativas, 2 sistemáticas y 1 meta-análisis), 13 guías de práctica clínica o documentos con las recomendaciones de diferentes Asociaciones y/o Sociedades Científicas y 17 estudios sobre percepciones de pacientes y/o profesionales (8 revisiones y 9 artículos primarios).

De los estudios de criopreservación de ovocitos, tres son series de casos y el resto estudios de caso único. Se informa de un total de 534 pacientes que se sometieron a esta técnica. En el momento de la extracción de ovocitos, las pacientes tenían una edad que oscilaba entre los 22 y los 38 años. El número total de ovocitos criopreservados informados es 232. La vitrificación fue el método más empleado. Sólo 32 pacientes solicitaron la descongelación de sus ovocitos. Se descongelaron al menos 137 ovocitos. El número total de nacidos vivos fue 16 de 15 mujeres. Sólo en 7 gestaciones se informó de ausencia de complicaciones importantes. No se mencionan malformaciones en ninguno de los nacidos vivos.

Los tres estudios con series de casos incluidos en este informe han sido valorados como de baja calidad metodológica y de limitada evidencia.

En las revisiones sobre criopreservación de tejido ovárico se han incluido mujeres con enfermedades benignas y malignas, y los resultados se han mostrado de forma global, por lo que no ha sido posible diferenciar los datos procedentes de las pacientes oncológicas. Destaca la variabilidad entre los distintos estudios incluidos en la población considerada, las diferencias en las técnicas de criopreservación y las técnicas quirúrgicas, la variabilidad en la duración del injerto y la infranotificación de datos.

Las guías recomiendan ofrecer la criopreservación de ovocitos o de embriones a pacientes oncológicas en edad reproductiva, incluyendo adolescentes, siempre que se cumplan estas condiciones: buen estado de salud para someterse a la estimulación ovárica, que esta no suponga un empeoramiento del proceso tumoral y disponer de suficiente tiempo antes de comenzar el tratamiento oncológico. La vitrificación se propone como método estándar de criopreservación de ovocitos. La criopreservación de tejido ovárico continúa siendo experimental y debe realizarse solo en centros de reconocida experiencia.

En los estudios de percepciones de las pacientes se informa sobre las experiencias personales frente al diagnóstico de cáncer, las percepciones sobre la fertilidad futura y las barreras para acceder a los servicios de preservación de la fertilidad, entre otras, la urgencia de iniciar tratamiento oncológico, las limitaciones de tiempo, la insuficiente información, la escasa derivación a los

especialistas. Desde la perspectiva de los profesionales, se han documentado obstáculos en la provisión de información y la necesidad de manejar con cautela las expectativas de las pacientes e incorporar sus preferencias.

## Conclusiones

- La evidencia científica existente hasta el momento sobre la efectividad y seguridad de la criopreservación de ovocitos en pacientes oncológicas es muy escasa e insuficiente.
- En estos estudios no se ha reflejado que la criopreservación de ovocitos incremente los riesgos obstétricos ni perinatales en la madre superviviente al cáncer, ni que se asocie a mayor riesgo de anomalías congénitas en el feto.
- Las revisiones sobre criopreservación de tejido ovárico reconocen la dificultad de establecer conclusiones sobre la efectividad de este procedimiento por el escaso número de pacientes en las que se informe sobre embarazo y/o nacidos vivos. También se señala la variabilidad en la técnica aplicada, en los datos recogidos y en su calidad.
- Existe acuerdo en que estos procedimientos sólo pueden aplicarse en el entorno de equipos multidisciplinares.
- Antes de ser sometidas a tratamiento oncológico y siempre que existan expectativas de supervivencia del proceso tumoral, todas las pacientes oncológicas deberían tener acceso a programas de preservación de la fertilidad donde recibir una valoración individualizada y ser informadas por un experto sobre el riesgo existente de infertilidad y de menopausia precoz, y sobre las posibles alternativas de preservación de la fertilidad.
- En mujeres adultas en edad fértil las recomendaciones proponen la criopreservación de ovocitos cuando no es posible o no se quiere congelar embriones. Si no se puede retrasar el inicio de la terapia oncológica o si existe alto riesgo de recurrencia tumoral la opción más recomendable podría ser la criopreservación de tejido ovárico con o sin maduración *in vitro* de ovocitos y su posterior criopreservación.
- Hasta el momento, la criopreservación de tejido ovárico sólo debe ofrecerse como técnica de preservación de la fertilidad dentro de programas experimentales.
- Son necesarios estudios metodológicamente rigurosos, con número suficiente de pacientes oncológicas niñas y mujeres, con diferentes tipos de tumores, que permitan establecer la efectividad y seguridad de estos procedimientos terapéuticos de criopreservación de forma definitiva, con un seguimiento a medio y largo plazo.



# 1. Introducción y justificación

La patología tumoral maligna en mujeres de diferentes edades así como los tratamientos requeridos pueden ocasionar problemas de esterilidad e infertilidad. La mayor eficiencia de los programas de prevención y tratamiento de los procesos oncológicos ha permitido un incremento en la supervivencia de estas pacientes. Un aspecto de interés creciente en estas supervivientes es su calidad de vida, incluyendo, para algunas, la posibilidad de cumplir su deseo de maternidad biológica. En los últimos años ha aumentado considerablemente la demanda de técnicas para la preservación de la fertilidad (PF), tanto por motivos oncológicos como no oncológicos y por razones sociales, y esto ha ido acompañado de un avance considerable en las técnicas de reproducción asistida (TRA), que ha permitido ofrecer, también, a las pacientes oncológicas algunas de estas opciones para preservar la fertilidad.

## Algunas cifras del cáncer en niñas, adolescentes y mujeres adultas en edad fértil

Según los datos proporcionados por el Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), en 2017 hubo 931 nuevos casos de cáncer infantil (0-14 años) en España, de los que 376 se presentaron en niñas. La incidencia de tumores en este grupo de edad fue de 155,5 nuevos casos por millón de niños/niñas (tasa estandarizada) en el 2014, en España, según se recoge en el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP).

El tipo de cáncer más frecuente en estas edades es la leucemia (30%), seguida de los tumores del sistema nervioso central (22%), los linfomas (13%) y en cuarto lugar, los sarcomas de partes blandas y neuroblastomas (6%). Este perfil es similar en EEUU y otros países europeos<sup>1-4</sup>. Por ejemplo, en 2015, el German Childhood Cancer Registry aportó cifras muy parecidas: los procesos malignos más frecuentes en prepuberales fueron la leucemia (30,6%), los tumores del sistema nervioso central (23,8%) y en tercer lugar, los linfomas (14,2%). Entre los diferentes tipos de leucemia es la linfocítica aguda (LLA) la más frecuente en estas edades<sup>5</sup>; de hecho, más de la mitad de los pacientes con LLA tiene menos de 20 años.

Entre adolescentes (15-18 años), los tumores más frecuentes son los cerebrales y del sistema nervioso central (21%), linfomas (20%) y leucemias (13%)<sup>1,2,4</sup>. Los linfomas Hodgkin (HL, Hodgkin Lymphomas) son la neoplasia más frecuente en la población entre los 15 y los 24 años de edad, con una supervivencia del 90% para los pacientes tratados con QT<sup>6</sup>.

Alrededor de un 10% de tumores malignos se produce en mujeres por debajo de los 45 años y un 1% en mujeres menores de 20 años<sup>3,7</sup>. Los tumores malignos más frecuentes en mujeres en edad reproductiva son, en orden de frecuencia, los de mama, cérvix, linfomas, leucemias, sarcomas, tumores cerebrales, melanomas y cáncer de ovario<sup>4</sup>. En EEUU, el National Cancer Institute (NCI)<sup>3</sup> ha estimado que la probabilidad de que mujeres menores de 49 años desarrollen un tumor maligno es de un 5,4%, y en concreto, para cáncer de mama, de 1,9%; de leucemia, del 0,2%; de linfoma no Hodgkin (NHL, non-Hodgkin Lymphomas), del 0,2%; de útero, del 0,6% y de cérvix, del 0,1%.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuentes en mujeres en todo el mundo y uno de los principales en la edad reproductiva. Se calcula que una de cada ocho mujeres va a ser diagnosticada de cáncer de mama a lo largo de su vida. Alrededor de un 15-25% de los tumores de mama se producen en mujeres en edad premenopáusica y entre un 5-7% en mujeres menores de 40 años<sup>5,8</sup>. Alrededor del 19% se diagnostican en mujeres entre los 30 y 49 años<sup>4</sup>. Además, en las últimas tres décadas la incidencia de cáncer de mama en mujeres entre los 25 a 39 años se ha visto notablemente incrementada.

Los tumores malignos de útero y de ovario suelen presentarse en la etapa postmenopáusica pero en torno al 20% aparecen en mujeres en edad reproductiva, siendo un 8% de endometrio, un 12% de ovario y un 40% de cérvix<sup>3,5,9</sup>. Un 7% de los tumores epiteliales de ovario se da en mujeres de menos de 40 años y un 2% de ellos aparecen incluso por debajo de los 30 años<sup>10</sup>. Otras patologías tumorales en pacientes en edad fértil son neoplasias hemato-oncológicas como leucemias, HL y NHL.

## Tratamientos gonadotóxicos en niñas/mujeres con cáncer

Los tratamientos quirúrgicos, la quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) utilizados en estos tumores malignos han sido un elemento clave en la mejora de la respuesta inicial, así como en la reducción de las tasas de recurrencia tumoral y de la mortalidad. Sin embargo, muchos de estos tratamientos no están exentos de efectos adversos incluyendo, entre otros, alteraciones de la fertilidad por deterioro directo o indirecto del tejido gonadal, lo que puede conducir a subfertilidad e incluso a infertilidad, tanto a corto como a largo plazo. Se han descrito porcentajes de infertilidad en un 25-30% de los tratados, en ambos sexos. Se calcula, por ejemplo, que el 42% de las mujeres jóvenes que han recibido QT y/o RT desarrolla un fracaso precoz de la función ovárica antes de cumplir los 30 años. El fallo ovárico precoz (POF, *premature ovarian failure*), -definido como desarrollo de menopausia antes de los 40 años- puede aparecer en un 15% de las leucemias agudas mielo-

blásticas, en un 44% de los NHL, en un 32% de los HL, y en casi el 80% de las pacientes con leucemia aguda que requieren trasplante de precursores hematopoyéticos<sup>4</sup>.

Además, estos trastornos físicos de infertilidad o esterilidad se acompañan, en muchas ocasiones, de problemas psicológicos como la ansiedad y depresión, trastornos de memoria, dificultad en el aprendizaje, etc.

Los principales factores de riesgo de infertilidad femenina en las pacientes oncológicas incluyen el tipo de tumor, el comienzo del tratamiento después del inicio de la pubertad, el tipo de terapia aplicada y las dosis totales acumuladas, además de la edad de la paciente y la reserva ovárica previa al tratamiento<sup>11</sup>.

Diversas terapias oncológicas pueden ocasionar serias lesiones en el ovario, produciéndose atresia folicular y reducción de la reserva folicular que puede causar POF e infertilidad en los siguientes años tras el tratamiento<sup>12</sup>. Puesto que la población de folículos decrece con el tiempo, el riesgo de fallo ovárico agudo parcial o total provocado por la QT y la RT aumenta con la edad de la paciente. También influye el número de folículos previo al inicio del tratamiento y la edad de la paciente en el momento de iniciarse el mismo. Incluso aunque las pacientes pediátricas supervivientes sean capaces de mantener la función ovárica después de completar el tratamiento, el riesgo de desarrollar POF es mucho mayor que en la población no oncológica.

Entre los **citostáticos** con mayor riesgo gonadotóxico se encuentran los agentes alquilantes a altas dosis, especialmente la ciclofosfamida, la mostaza nitrogenada, la ifosfamida y la procarbazona, también el clorambucilo, el melfalán y el busulfán, porque no son específicos del ciclo celular y pueden ocasionar un daño permanente de los folículos y disminución de la reserva ovárica. En cambio, los antibióticos (sobre todo las antraciclinas) y los derivados del platino y del taxano parecen tener un riesgo intermedio, y otros como la vincristina, los antimetabolitos y la bleomicina tendrían un riesgo bajo. Por ejemplo, los antimetabolitos metotrexate o el 5-fluorouracilo son específicos de la fase de síntesis de ADN por lo que ocasionarían menores efectos citotóxicos, pudiendo dañar las células de la granulosa pero sin reducir la reserva ovárica. No obstante, lo más habitual es utilizar una QT combinada y no un único fármaco, por eso resulta complicado determinar la contribución de cada fármaco al daño celular<sup>13, 14</sup>. La toxicidad aguda se ha asociado a una disminución en el número de folículos, mientras que la toxicidad crónica afectaría a la calidad de los mismos.

En mujeres de menos de 40 años se puede producir amenorrea durante el tratamiento y cuando este finaliza, es posible recuperar la fertilidad. Sin embargo, se calcula que los quimioterápicos alquilantes ocasionan POF en un 5-25% de mujeres por debajo de 30 años. El riesgo parece que se incrementa

con las dosis acumuladas de alquilantes y también cuando se requieren terapias de rescate. Ciertos regímenes terapéuticos como el BEACOPP escalado (bleomicina, vinblastina, procarbazona, prednisona y dosis escaladas de etoposido, doxorubicina y ciclofosfamida), empleado para el tratamiento de los HL, es el que presenta mayor riesgo de amenorrea. Por el contrario, el régimen ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) se asociaría a un riesgo de infertilidad menor del 10%, aunque este porcentaje se incrementa en mujeres por encima de los 30 años.

Respecto a las nuevas **terapias biológicas**, se conoce que el riesgo del bevacizumab de ocasionar POF está en torno al 34%<sup>15</sup> y que el trastuzumab (anticuerpo monoclonal antiHER2/neu) sería poco o nada gonadotóxico<sup>16</sup>, pero se desconoce el riesgo para la mayoría de estos fármacos.

Para mujeres con tumores de mama que expresan receptores estrogénicos el tamoxifeno se usa como **hormonoterapia** estándar adyuvante. Por sí solo puede producir amenorrea y si se administra tras QT la incidencia de amenorrea es aún mayor. En mujeres en edad premenopáusica, el 60% de las pacientes con cáncer de mama son positivas a receptores estrogénicos, de modo que necesitarán tratamiento con tamoxifeno al menos 5 años<sup>17</sup> durante los cuales está contraindicado el embarazo que, a su vez, se suma a la depleción del número de folículos asociada a la edad. En pacientes jóvenes, el cáncer de mama suele ser más agresivo que en mujeres en edad postmenopáusica, y en estos casos el tratamiento incluye altas dosis de agentes alquilantes y hormonoterapia, por lo que el riesgo de afectación de la reserva ovárica y de POF es mayor.

El tratamiento estándar de los tumores ginecológicos incluye **intervenciones quirúrgicas** del tipo de histerectomía, ooforectomía uni o bilateral, que directa o indirectamente pueden conducir a infertilidad.

La **RT** es muy tóxica para los ovocitos, pues son altamente sensibles a la radiación ionizante, mientras que los folículos primordiales se consideran más radiorresistentes. El efecto de la RT depende de la dosis total recibida, del tiempo de exposición, de la distancia entre la zona que recibe la radiación y los ovarios, del esquema de fraccionamiento y de la edad de la paciente en el momento de recibir la RT<sup>18</sup>. Se ha descrito una relación inversa entre la edad a la que se recibe la RT y la dosis efectiva de esterilización, debido a la pérdida fisiológica de folículos primordiales y al cambio en la radiosensibilidad que ocurren con la edad. Así, dosis de 20 Gy pueden provocar una menopausia definitiva en una mujer de menos de 40 años, mientras que una dosis de sólo 6 Gy puede ser suficiente para ocasionar la menopausia en mujeres de más de 40 años<sup>19</sup>.

Resulta clave una correcta planificación del tratamiento en casos de RT abdominal y pélvica de modo que la dosis recomendada sobre ovario no supere los 10 Gy.

La RT pélvica, abdominal y la irradiación corporal total serían las más tóxicas para el ovario, ocasionando daños directos sobre el DNA de los folículos,

además de producir atrofia folicular y disminución de la reserva ovárica. Así, la irradiación corporal total para acondicionamiento de trasplante de médula ósea ocasionaría POF, alteraciones uterinas (disminución del volumen uterino y daños en su vascularización) e infertilidad en casi el 100% de adultas y el 80% de niñas<sup>20</sup>. Por otro lado, la RT holocraneal produciría efectos adversos sobre la fertilidad por su posible afectación del eje hipotálamo-hipofisario<sup>21</sup>. Y además de este efecto gonadotóxico, la RT puede ocasionar trastornos en el útero, bien directamente o por la alteración hormonal secundaria al daño ovárico, que terminan afectando a la implantación y/o progresión de la gestación por atrofia, fibrosis o isquemia uterina, que podrían relacionarse con abortos, nacimientos pretérmino y bajo peso al nacimiento con mayor frecuencia que en mujeres no sometidas a RT<sup>19,22</sup>. El riesgo también parece mayor si la RT se recibió en edades prepuberales y se estima que las dosis que pueden ocasionar estos daños estarían entre los 15-30 Gy.

Es importante tener en cuenta que la administración de RT tendría un efecto sinérgico con los citostáticos, por lo que las pacientes tratadas con terapias combinadas tendrían un mayor riesgo de infertilidad.

## Supervivencia de pacientes oncológicas y afectación de la fertilidad

En las últimas décadas se ha experimentado un notable aumento de las tasas de **supervivencia** en prácticamente todas las mujeres con tumores malignos<sup>23,24</sup>. En concreto, en niñas y adolescentes con cáncer se han alcanzado supervivencias de más del 80%<sup>25,26</sup>. Aunque el cáncer sigue siendo la primera causa de muerte por enfermedad en niños y niñas menores de 14 años, la supervivencia global a 5 años tras el tratamiento por cáncer se ha visto incrementada de forma considerable en los últimos años, pasando de un 58% de los pacientes diagnosticados entre 1975 y 1977, a un 83% en los diagnosticados entre 2005 y 2011. En 2017, la supervivencia global fue del 82,8% y la supervivencia a 5 años alcanzó casi el 80% (cifras de la según la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica), es decir, que tres de cada cuatro menores de 14 años enfermos de cáncer sobreviven a los cinco años del diagnóstico. Las tasas de supervivencia entre adolescentes también se han incrementado pero no de forma tan marcada, aunque alcanzan ya el 84%. En general, la probabilidad de supervivencia depende del tipo de tumor, por ejemplo, en niños y niñas con LLA este porcentaje es del 89% y en adolescentes es del 76%, mientras que para los osteosarcomas esos valores son del 69% y 61%, respectivamente<sup>4</sup>.

Este incremento en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad se debe, entre otros factores, a la implementación de programas de cribado que han facilitado una detección precoz del tumor, a los avances

diagnósticos y al desarrollo de tratamientos más eficaces en el campo de la oncología, que han permitido que un número elevado de pacientes llegue a la edad reproductiva libres de enfermedad. La prevalencia de adultos con historia de cáncer en la infancia también se ha visto incrementada en el mundo occidental. En este sentido, la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) ha informado que 1 de cada 810 personas menores de 20 años y 1 de cada 640 personas de edades entre los 20 y 39 años es superviviente de un cáncer pediátrico.

La supervivencia es la prioridad de estas pacientes y de los profesionales que las atienden. No obstante, con el aumento en la supervivencia ha ido cobrando una mayor relevancia la calidad de vida de estas mujeres, incluyendo las repercusiones en la fertilidad ocasionadas por la propia patología tumoral y por sus tratamientos, tanto en las niñas como en adultas en edad fértil, con influencia incluso en las decisiones terapéuticas, puesto que una vez superada la enfermedad un porcentaje considerablemente alto desea tener hijos<sup>27</sup>. De esta manera, la PF en las mujeres oncológicas ha ido progresivamente teniendo mayor importancia. Además, para la mayoría de las pacientes después de haber recibido tratamiento oncológico, el embarazo parece que no incrementaría el riesgo de progresión del tumor y que el tratamiento no se relacionaría con eventos adversos durante el embarazo ni en el neonato. Por ello, la posibilidad de preservar la fertilidad a través de diferentes técnicas se ha convertido en un aspecto relevante en el manejo integral de aquellas mujeres en edad premenopáusica con cáncer que no han terminado de cumplir sus deseos de maternidad<sup>28</sup>.

Todo esto ha llevado al desarrollo de la denominada Oncofertilidad, una subespecialidad cuyo objetivo es preservar la fertilidad en mujeres y niñas sometidas a tratamiento oncológico. El término de oncofertilidad fue propuesto por Woodruff en 2007 porque los principales profesionales implicados eran oncólogos y especialistas en medicina reproductiva<sup>29</sup>. En los últimos años se ha observado una tendencia a aumentar el número de pacientes que opta por elegir alguna de las técnicas para preservar la fertilidad después de ser informadas de los riesgos de infertilidad y de las opciones más factibles en su caso<sup>25</sup>.

El abordaje de la PF debe ser individualizado dada la variabilidad entre las personas, teniendo en cuenta, también, el tiempo disponible antes de comenzar este tratamiento y la situación social y personal de la paciente<sup>30</sup>. En la paciente oncológica la PF estaría indicada si se dan una serie de circunstancias: que exista riesgo de que el tratamiento ocasione infertilidad, que el tratamiento oncológico se pauté con intención curativa, que exista un porcentaje alto (de al menos un 50%) de probabilidad de supervivencia a largo plazo de la paciente, que sea factible someter a la mujer a la estimulación ovárica y que el retraso en el inicio del tratamiento oncológico que implica dicha estimulación no suponga un riesgo inaceptable para el pronóstico de la paciente.

# Tratamientos para la preservación de la fertilidad

En la actualidad existen diferentes opciones y tratamientos para la PF en pacientes con cáncer. Dependiendo de la edad de la paciente y de la localización tumor se podrá elegir el método más apropiado. Estos métodos podrían clasificarse en tres grupos: los de criopreservación, los quirúrgicos (transposición ovárica) y quimioprofilácticos (análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, GnRH). La protección de la fertilidad mediante procedimientos conservadores podría ser una opción viable en ciertas pacientes con cáncer ginecológico en fases tempranas. Sin embargo, para tumores en estadios más avanzados en los que el útero y los ovarios tienen que ser extirpados mediante cirugía radical, algunos aspectos de la PF constituyen un tema de debate porque su uso implicaría retraso en la cirugía. Para otros tipos de tumores, especialmente los hematológicos, un elemento a considerar es la posibilidad de diseminar o reintroducir células tumorales durante determinados procedimientos quirúrgicos.

La consideración y uso de estos métodos difiere de unos a otros, siendo la criopreservación de embriones, la criopreservación de ovocitos y la ovariopexia, técnicas ya aceptadas y establecidas en la práctica clínica, mientras que otros como la criopreservación de tejido ovárico y la maduración *in vitro* (IVM) todavía se consideran experimentales<sup>31</sup>.

## 1. Criopreservación de embriones

La criopreservación es el procedimiento que permite congelar células o tejidos a muy baja temperatura (de -196 °C) para que puedan ser almacenados y conservados durante tiempo indefinido sin alterar su viabilidad.

La criopreservación de embriones se considera una técnica ya establecida en los centros de RA. Implica la existencia de pareja o de donante masculino y requiere un tiempo aproximado de entre 4-6 semanas para la estimulación ovárica, lo que supone un retraso en el inicio del tratamiento. Estos dos hechos llevan a que este procedimiento resulte inviable en la población pediátrica mientras que en mujeres postpuberales y/o adultas podría no ser aceptado por motivos éticos, sociales o personales, o bien no resultar factible si el tumor es muy agresivo u hormono-sensible y no es posible retrasar el inicio del tratamiento oncológico.

## 2. Criopreservación de ovocitos

Desde que en 1986 se publicara el primer caso de niño nacido a partir de la criopreservación de ovocitos<sup>32</sup>, el avance en las técnicas de criopreservación ha supuesto su consolidación como procedimiento para preservar

la fertilidad. Las consideraciones éticas y legales sobre la congelación y almacenamiento de embriones fueron uno de los motivos que aceleraron la investigación en otras posibilidades, incluyendo la criopreservación de gametos. Primero se utilizó la congelación lenta hasta que en 1999 se describió por primera vez la vitrificación<sup>33</sup> como técnica alternativa, y fue a partir del 2005 cuando el uso de la vitrificación se generalizó después de las mejoras tecnológicas introducidas por Kuwayama y cols<sup>34</sup>.

En el año 2013 la criopreservación de ovocitos dejó de considerarse una técnica experimental<sup>35,36</sup>. Referidas a pacientes en general, no sólo oncológicas, la literatura menciona cifras del 90-95% de supervivencia de ovocitos tras criopreservación y descongelación, unas tasas de embarazo por transferencia del 50-65% y unas tasas de nacidos vivos algo inferiores a las obtenidas con criopreservación de embriones aunque similares a las obtenidas con ovocitos frescos<sup>31</sup>.

Entre las indicaciones médicas de la congelación de ovocitos ocupa un lugar destacado la PF en mujeres con patología tumoral maligna que van a recibir tratamientos gonadotóxicos o quirúrgicos. Sin embargo, dado que implica someter a la paciente a una estimulación ovárica, este procedimiento debe realizarse con gran precaución en mujeres con determinados tumores hormono-dependientes en las que podría resultar muy arriesgado el incremento hormonal asociado, donde se pueden producir incrementos de hasta 10 veces en los niveles hormonales. La congelación de ovocitos maduros podría ser la opción preferente cuando es posible retrasar el inicio del tratamiento oncológico durante las dos semanas, aproximadamente, de la estimulación. Por el contrario, si no es posible esperar este tiempo para comenzar la terapia, entonces la alternativa podría ser la IVM. Por sus características, este método está descartado en niñas prepuberales.

La técnica de criopreservación va a ser descrita con detalle posteriormente.

### 3. Congelación del tejido ovárico y posterior autotrasplante

La criopreservación de corteza ovárica (OTC, *ovarian tissue cryopreservation*) comenzó a utilizarse en humanos en el año 2000<sup>37</sup>. Todavía está considerada como una técnica experimental. En el año 2004 se publicó el primer nacimiento de niño sano de una paciente con HL<sup>38</sup> (aunque los últimos datos ponen en duda la veracidad de este hecho<sup>39</sup>) y el primer nacido vivo después de trasplante de tejido ovárico extraído de una niña antes de la menarquia se publicó en 2015<sup>40</sup>.

Esta técnica implica la extracción por cirugía o vía laparoscópica de tejido ovárico (bien corteza ovárica o el ovario completo) antes de la ad-

ministración del tratamiento oncológico, su congelación durante un tiempo indefinido y su posterior autotrasplante orto o heterotópico, una vez que la paciente haya superado el proceso oncológico y siempre que se encuentre en situación de fallo ovárico o de infertilidad.

No existe consenso en cuanto a la cantidad necesaria de tejido ovárico que debe extraerse. Algunos autores<sup>41, 42</sup> consideran que en niñas en edad pediátrica es aconsejable realizar ooforectomía unilateral y no extraer sólo fragmentos dado el pequeño tamaño de los ovarios, aunque para otros<sup>43</sup> depende del riesgo de fallo ovárico y podría ser suficiente extraer la mitad de un ovario o incluso menos. Si es posible se recomienda extraer al menos la mitad de un ovario (ooforectomía parcial) y se deja el otro ovario *in situ* como lugar idóneo para el posible futuro autotrasplante. En estas pacientes en las que se deja parte de ovario *in situ*, habría que valorar aplicar otras técnicas protectoras como la ovariopexia, los análogos de GnRH, etc., antes de administrar el tratamiento oncológico. Cuando es necesario extraer y criopreservar el ovario entero se puede incluir el pedículo vascular, de modo que tras su descongelación se pueda practicar una reimplantación con microanastomosis vasculares para así reducir el riesgo de isquemia. No obstante, parece que los resultados de congelación del ovario completo serían peores a los de fragmentos ováricos y, además, esta técnica puede suponer un mayor riesgo de reintroducción de células malignas<sup>17</sup>.

En la corteza ovárica se encuentran la mayoría de los folículos ováricos y un 90% de ellos están en fase de folículos primordiales. En esta fase, el tamaño y el metabolismo son pequeños, lo que les hace resistentes a la criopreservación y así se garantiza una alta tasa de supervivencia. Una vez extraído el tejido ovárico, la corteza se debe separar de la médula y se procede a realizar cortes para obtener pequeñas piezas (bien sean cortes finos de unos 10x5x1 mm o de 4x2x1 mm o en forma de cubos de unos 2 mm<sup>3</sup>) que serán congeladas. Los crioprotectores tienen una capacidad de penetración en el tejido ovárico de tan solo 1-2 mm, motivo por el que se limita el tamaño de los fragmentos ováricos a estas cifras. El método estándar para criopreservar el tejido ovárico es la **congelación lenta**, que implica exponer la corteza o el ovario entero a bajas concentraciones de agentes crioprotectores (CPA, *cryoprotective agents*) seguido de un enfriamiento hasta los -196°C a una velocidad lenta de aproximadamente de -1°C/min. Con este procedimiento parece que el riesgo de formación de cristales intracelulares es bajo. Se han publicado los casos de unos 39 niños nacidos en el mundo a partir de tejido ovárico congelado por este método. La **vitrificación** implica el uso de altas concentraciones de CPA seguido de una congelación ultra-rápida (unos 20.000°C/min) hasta los -196°C directamente en nitrógeno líquido. El riesgo de formación intracelular de cristales es muy bajo pero con este método existe un mayor riesgo de toxicidad celular y daño osmótico. Estas muestras

congeladas podrán permanecer almacenadas hasta ser solicitadas una vez que se haya superado el proceso tumoral o hasta un máximo de 10 años<sup>26</sup>.

Antes de la congelación, bien sea por congelación lenta o por vitrificación, se deben tomar muestras de biopsia para evaluar la densidad folicular y descartar afectación tumoral en el tejido ovárico. Y si es posible, otra pequeña cantidad se podrá procesar para futuro trasplante de folículos ováricos (ovario artificial) o para IVM de ovocitos. Es posible utilizar esta técnica de forma concomitante con la criopreservación de ovocitos y con la IVM.

Cuando la paciente solicita la utilización de este tejido, se procederá a su descongelación y trasplante (OTT, *ovarian tissue transplantation*), bien de forma ortotópica o heterotópica. El trasplante ortotópico supone su reimplantación en la región medular del ovario remanente o en peritoneo de la fosa ovárica. Entre las ventajas de este método se pueden destacar las siguientes: 1) cuando se produce la recuperación la función endocrina ovárica es posible la concepción natural, al estar este tejido ovárico trasplantado cerca de la trompa de Falopio; 2) se ofrece al ovocito un entorno fisiológico para su desarrollo. El trasplante heterotópico supone la reimplantación en un punto extrapélvico como el espacio subcutáneo del antebrazo o en la pared abdominal. La cirugía en este caso es más sencilla que en el trasplante ortotópico; también se puede recuperar la función ovárica endocrina pero para conseguir el embarazo será necesaria la extracción de ovocitos.

La OTC y posterior trasplante son procedimientos técnicamente complejos por lo que sólo deben realizarse en centros con experiencia y equipos multidisciplinares.

Entre las **ventajas** de la criopreservación de tejido ovárico, hay que mencionar que permite almacenar un número elevado de folículos primordiales y folículos primarios, que se puede obtener este tejido ovárico en cualquier momento del ciclo menstrual, sin preparación previa, sin someter a la paciente a estimulación ovárica y sin necesidad de retrasar el inicio de la quimio o RT. También es una opción preferible a la extracción de ovocitos en pacientes que ha recibido recientemente QT. La congelación de tejido ovárico junto con la IVM serían las únicas opciones para preservar la fertilidad en niñas y adolescentes con patología tumoral que no hayan alcanzado todavía la pubertad, en las que no es posible utilizar otras formas de RA, así como en mujeres adultas en las que no resulte factible retrasar el inicio del tratamiento oncológico o en las que estuviera contraindicada la estimulación ovárica<sup>44</sup>. No se indicaría para preservar la fertilidad en pacientes con patologías benignas ni si el motivo para postponer la maternidad es por causas no médicas<sup>26</sup>.

Otra ventaja es que entre 2-9 meses después de su reimplantación es posible recuperar la función endocrina del ovario<sup>45,46</sup>. Se han descrito supervivencias de este tipo de injertos a los 7 años. Además, para su utilización es

indiferente que haya pareja o no con proyecto parental. A nivel mundial, los datos publicados recogerían unos 40 niños nacidos a partir del autotrasplante ortotópico y 2 de heterotópico<sup>26</sup>.

Entre los **inconvenientes** habría que destacar que se trata de un procedimiento invasivo, que requiere de al menos dos intervenciones quirúrgicas y anestesia general, con los potenciales riesgos asociados, además del elevado coste económico. Por otro lado, existe el riesgo de reintroducir células malignas cuando se realice el trasplante. Este riesgo resulta bajo para la mayoría de patologías pero es mayor en pacientes con leucemia, algunos linfomas, tumores borderline de ovario y tumores con mayor probabilidad de metástasis de ovario como el cáncer de cérvix y el de mama en estadio III o IV. Por ello resulta fundamental evaluar el riesgo existente de forma individualizada, para lo cual podrán utilizarse el estudio histológico, inmunohistoquímico o la PCR (reacción en cadena de la polimerasa)<sup>47-49</sup>. Cuando el riesgo de reintroducir células malignas es elevado, las alternativas al trasplante de tejido ovárico serían la IVM y el ovario artificial. El ovario artificial es la reimplantación de folículos antrales en un “ovario” artificial biodegradable.

Otro posible inconveniente de la criopreservación de tejido ovárico es la posibilidad de ocasionar daño celular durante el proceso de la criopreservación y daño tisular isquémico después del trasplante como consecuencia de un intervalo de tiempo demasiado largo entre el momento en que se reimplanta el tejido y el momento en que se establece de nuevo la vascularización del mismo<sup>50, 51</sup>. Para contribuir a la neovascularización del tejido trasplantado y prolongar su vida media, se pueden utilizar factores angiogénicos y antiapoptóticos, antioxidantes, gonadotropinas y células madre mesenquimales. Por este motivo, esta tecnología no se recomienda en mujeres con pobre reserva ovárica.

#### 4. Maduración *in vitro* de ovocitos

Esta técnica consiste en la extracción de los complejos cúmulo-ovocitos de pequeños folículos antrales, con un tamaño <12 mm, y su cultivo en un medio apropiado hasta su maduración<sup>52, 53</sup>. Con la IVM, las células del cúmulo se liberan mediante la exposición a hialuronidasas y por la denudación manual del ovocito. Una vez maduros los ovocitos se podrán fertilizar por inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) o congelarse para su posterior utilización. Son los ovocitos en profase I los que pueden ser madurados *in vitro*; pasarán a metafase I, después a metafase II. Los ovocitos más inmaduros, que son los folículos primordiales y los primarios, no pueden someterse a esta técnica de IVM<sup>14</sup>. Los resultados de efectividad de este método dependerían de la edad y de los niveles de hormona antimülleriana (AMH)

de la paciente en el momento en que se realiza la extracción de ovocitos y tejido ovárico<sup>54</sup>.

También existe la posibilidad de congelar los ovocitos inmaduros y después, cuando se soliciten para ser utilizados, se procedería a su descongelación y posteriormente se realizaría la IVM. Esta congelación de ovocitos inmaduros parece asociarse a un riesgo menor de aneuploidías, pero la opción habitualmente preferida es la de someter a los ovocitos inmaduros a la IVM y una vez maduros ser congelados, porque la tasa de éxito de maduración de ovocitos inmaduros después de ser descongelados es mucho más baja<sup>55</sup>.

Una ventaja de la IVM es que los ovocitos se pueden extraer en cualquier momento del ciclo menstrual, tanto en la fase folicular como luteínica, ya que no precisan estimulación ovárica o sólo un protocolo muy leve<sup>56</sup>. Por este motivo, la posibilidad de realizar IVM resulta una alternativa muy interesante para aquellas pacientes en las que por alguna razón sea preciso evitar la estimulación ovárica y el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), como en las pacientes con tumores hormono-dependientes, especialmente en cáncer de mama, en las que se desaconseja el empleo de la estimulación convencional, o en mujeres en las que sea urgente iniciar el tratamiento. Además, junto con la OTC son técnicas que pueden utilizarse en niñas pre y postpuberales. Otra ventaja de la IVM es la reducción de costes en medicación en comparación a la criopreservación de ovocitos<sup>54</sup>.

Otras pacientes en las que estaría indicada la IVM son las que tienen carcinoma de ovario borderline y aquellas con leucemia, dada la elevada probabilidad de presencia de células leucémicas en el tejido ovárico.

La IVM continúa considerándose una técnica experimental. En los últimos años, la tasa de niños nacidos vivos a partir de ovocitos madurados mediante IVM se ha incrementado pero sigue siendo baja y más aún en pacientes con cáncer<sup>54</sup>. Las tasas de implantación de ovocitos madurados tras IVM parecen menores que si el embrión transferido deriva de un ovocito fresco<sup>41,53</sup> por lo que se recomienda maximizar el número de ovocitos a congelar.

También es posible combinar varios procedimientos con el fin de incrementar las opciones de PF, teniendo en cuenta que dada la urgencia para iniciar el tratamiento oncológico, lo más habitual es que se disponga de un único ciclo de fecundación *in vitro* (IVF). En este sentido, sería posible realizar extracción de tejido ovárico y de ovocitos *in vivo* o *ex vivo*, con su posterior IVM y criopreservación de ambos o de embriones tras fertilización de los ovocitos por ICSI<sup>57,58</sup>.

Así, una posibilidad sería extraer los ovocitos inmaduros, tras una mínima estimulación ovárica o incluso sin ella<sup>56</sup>, aunque algunos estudios indicarían que las tasas de embarazo y de nacidos vivos son mayores cuando se

ha realizado la estimulación ovárica<sup>59</sup>. Estos ovocitos inmaduros se podrán extraer *in vivo* de folículos antrales localizados en la superficie ovárica, mediante aspiración transvaginal guiada por ecografía, en el mismo proceso quirúrgico en el que se extrae el tejido ovárico<sup>41,53,56</sup>. Aún no está establecido el tamaño recomendado que deben tener estos folículos; se barajan diámetros de 6 a 14 mm<sup>59</sup>. La aspiración de ovocitos previa a la extracción del tejido ovárico conseguiría mejores resultados en cuanto a obtención de un mayor número de ovocitos y mayor número de ovocitos maduros<sup>53</sup>.

Cuando se reimplanta el tejido ovárico, sólo los folículos primordiales y los folículos primarios pueden sobrevivir, no los folículos antrales, probablemente porque por sus características son muy sensibles a la afectación vascular. Con el fin de utilizar los ovocitos que hay dentro de estos folículos antrales, Revel y cols<sup>60</sup> propusieron extraer estos ovocitos de los folículos antrales (en fase de vesícula germinal o complejos cúmulo-ovocito) presentes en la corteza ovárica una vez reseca por cirugía y antes de ser criopreservada. Es la **extracción *ex vivo*** de los ovocitos, que a continuación serán criopreservados o si es necesario, primero serán madurados (IVM). Igualmente, estos ovocitos podrán ser fertilizados por ICSI y el embrión resultante ser criopreservado. Se trataría, por tanto, de combinar en la misma paciente varios procedimientos con el fin de aumentar las posibilidades de preservar la fertilidad.

Dado que los folículos antrales están a salvo de la infiltración celular tumoral, los ovocitos así obtenidos pueden ser la alternativa óptima en pacientes con carcinoma *in situ* ovárico o con alto riesgo de reinserción de células malignas a la cavidad peritoneal, por ejemplo, en pacientes con leucemia<sup>57</sup>.

Hasta el momento, en la literatura no se ha establecido la seguridad de la IVM.

## 5. Transposición ovárica u ovariopexia

Cuando el tratamiento a administrar es la RT pélvica, una opción sería re-posicionar quirúrgicamente los ovarios a otro lugar del cuerpo, alejado del campo de la RT, a una distancia mínima de entre 2-5 cm del límite del volumen blanco, para así evitar la exposición directa de las gónadas a la radiación y el daño que pudiera derivarse. No es un procedimiento muy utilizado puesto que implica realizar dos intervenciones (generalmente, laparoscópicas) y porque muchos tratamientos de RT llevan asociados QT de modo que la transposición no evitaría el daño que esta QT pueda ocasionar. Algunas complicaciones descritas para esta técnica son las propias de la laparoscopia y el daño en la irrigación ovárica si se ocasionaran lesiones durante el procedimiento.

## 6. Quimioprolifaxis o protección farmacológica de los ovarios

Consiste en suprimir la función ovárica mediante la administración de agonistas de GnRH justo antes de iniciar el tratamiento de QT y durante todo el tiempo que esta dure. La QT produciría una destrucción de los folículos y una reducción de los niveles de AMH lo que, a su vez, ocasionaría un estímulo sobre la hipófisis que llevaría a incrementar la hormona folículo estimulante (FSH) y con ello a estimular a un número mayor de folículos que terminarían también siendo destruidos por el tratamiento oncológico. Con el uso de los agonistas de GnRH se evitaría ese aumento de FSH y el desarrollo folicular y que estos alcancen el umbral de sensibilidad a la QT, por tanto se impediría la depleción de los folículos ováricos. Sin embargo, esta opción como método para preservar la fertilidad sigue siendo controvertida y aún se la considera una técnica experimental<sup>15,59,61</sup>. Si el tratamiento que se plantea administrar a la paciente no es gonadotóxico, algunos autores aconsejan utilizar sólo los análogos de GnRH. Por el contrario, si se trata de QT altamente gonadotóxica, con tratamientos prolongados y dosis muy altas de QT, el efecto protector de estos agonistas parece que sería insuficiente y en estos casos se recomendaría su administración durante todo el tiempo de la QT combinado con otras técnicas alternativas de PF como criopreservación de embriones, de ovocitos o de tejido ovárico<sup>12</sup>. Además, estos análogos de GnRH parece que no protegerían a los ovarios si el tratamiento a administrar es la RT<sup>43</sup>. Entre estos agonistas, el triptorelín se administraría en forma de inyección intramuscular una vez al mes, durante el tiempo de la QT.

## La criopreservación de ovocitos

El proceso de criopreservación de ovocitos incluye las siguientes fases: primero, la determinación de la reserva ovárica; a continuación, la estimulación ovárica; luego, la punción ovárica para extraer los ovocitos y, finalmente, la congelación de los mismos.

### 1. Determinación de la reserva ovárica

Este paso es muy importante en los tratamientos de RA porque permite estimar la capacidad de respuesta al tratamiento de fertilidad previsto, de forma que se pueda individualizar y así obtener los mejores resultados. La reserva ovárica se refiere no sólo a la cantidad de ovocitos que tiene la paciente sino también a su calidad. Es posible estimarla mediante el recuento de los folículos antrales, la determinación de AMH, el perfil hormonal del tercer día del ciclo y la edad de la paciente, aunque las dos primeras mediciones

parecen los factores predictores más sensibles. El **recuento de folículos antrales** predice el número de folículos maduros o dominantes que se podrán estimular farmacológicamente. Los folículos son visibles y pueden contarse mediante ecografía los días segundo, tercero y quinto del ciclo menstrual. Cuando en la ecografía se aprecia un número entre normal y elevado de folículos antrales (más de 8), cabe prever que se obtendrá un número adecuado de óvulos. El número de óvulos obtenidos guarda relación directa con las tasas de éxito de la IVF. La **AMH u hormona inhibidora mülleriana** es un glicopéptido producido por las células de la granulosa que evita el reclutamiento de folículos no dominantes y modula su crecimiento al modificar la sensibilidad de estos folículos a la FSH. Al nacimiento, los valores de AMH son imperceptibles y empiezan a incrementarse con la pubertad para después mantenerse constantes e independientes de la fase del ciclo menstrual hasta que, cuando se agota la reserva folicular, la AMH vuelve a disminuir. La determinación de la AMH presenta ventajas en relación a otras pruebas, ya que puede realizarse cualquier día del ciclo menstrual por mantener unos valores estables, no sólo el tercer día como la FSH, y no requiere hacer ecografía, a diferencia del recuento folicular. Los valores normales de AMH son  $\geq 2$  ng/ml. Se utiliza cada vez más para calcular la probabilidad de gestación, tanto en pacientes no oncológicas como en oncológicas, por su capacidad predictiva de respuesta ovárica.

En mujeres con cáncer antes de recibir tratamiento gonadotóxico parece que la reserva ovárica medida a partir del conteo de folículos antrales o de los niveles de AMH, sería significativamente menor que en mujeres sin patología tumoral maligna<sup>62</sup>. Además, cuando ya están recibiendo tratamiento quimioterápico parece que este reduciría los niveles de AMH<sup>41</sup>.

Antes de comenzar con la siguiente fase, es necesario confirmar la ausencia de actividad ovárica, bien mediante la ecografía con la que se observaría ausencia de actividad folicular, o bien mediante la determinación de los niveles de estradiol, que deberán ser inferiores a 50 pg/ml.

## 2. La estimulación ovárica controlada

El objetivo de la estimulación ovárica controlada (COS, *controlled ovarian stimulation*) es ocasionar una respuesta ovárica suprafsiológica con la que conseguir un crecimiento o desarrollo de múltiples folículos y la maduración sincronizada de todos los ovocitos que hayan empezado a madurar en ese ciclo, e impedir su degeneración evitando los picos espontáneos de hormona luteinizante (LH). Con todo ello se intenta obtener el mayor número posible de ovocitos disponibles en un solo ciclo ovárico<sup>63</sup>. El paso final es inducir la ovulación, también de forma controlada. Otra ventaja de la COS es que permite determinar de forma bastante precisa el momento

en que deben ser extraídos los ovocitos. Entre las desventajas, mencionar su elevado coste.

Existen numerosos medicamentos disponibles para realizar esta COS así como diferentes protocolos o esquemas de administración de los mismos, cada uno con unas dosis, mecanismos de acción, ventajas y desventajas. Su elección debe realizarse de forma individualizada en función de cada paciente, teniendo en cuenta aspectos como la edad, la reserva ovárica, la patología de base, el riesgo de desarrollar complicaciones o el tiempo disponible.

El primer paso es la **estimulación ovárica** que se realiza administrando **gonadotropinas**. La FSH actúa sobre los receptores de las células de la granulosa; es responsable de reclutar al mayor número posible de ovocitos y de estimular su crecimiento. La LH se encarga de la maduración final de los ovocitos porque reinicia su meiosis de modo que pasarán de profase I a metafase II; también es responsable de romper el folículo y desencadenar la ovulación, además de actuar sobre el cuerpo lúteo para que este produzca progesterona.

La administración de gonadotropinas permite un incremento de FSH por encima de un valor umbral que desencadena el reclutamiento de una cohorte de folículos mayor que en un ciclo normal y también facilita que este crecimiento se mantenga hasta la ovulación. En función de la reserva ovárica y del riesgo de hiperestimulación de cada paciente, se podrá optar por dos protocolos diferentes:

- a) una dosis fija o sostenida de 150-225 UI/día de gonadotropinas (dependiendo de la edad y reserva ovárica de la paciente) desde el día 2-3 del ciclo. Otras veces se opta por un protocolo *step-up* o pauta ascendente a dosis bajas para incrementar el nivel de FSH paulatinamente, comenzando con 75 UI/día de FSH durante 14 días y si es necesario, incrementando esta dosis hasta un máximo de 225 UI/día.
- b) protocolo *step-down* o pauta descendente, que consiste en la administración de FSH a dosis de 150 UI/día comenzando el día 2 o 3 del ciclo hasta que el folículo alcanza un diámetro de 10 mm; luego se disminuye la dosis a 112,5 UI/día tres días más y después a 75 UI/día hasta que se inyecte la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG).

El siguiente paso en la COS es **evitar el pico espontáneo y prematuro de LH** y con ello, evitar la ovulación espontánea. Para esto se emplean los **análogos de GnRH**, bien agonistas o antagonistas de GnRH.

Los **agonistas de la GnRH** ejercen su efecto en dos etapas: una primera, por unirse con una alta afinidad al receptor de la GnRH en la hipófisis indu-

ciendo la liberación inmediata y en grandes cantidades de gonadotropinas endógenas, tanto FSH como LH, conocido como efecto *flare-up*, y se produce un incremento en el número de receptores de GnRH (*up-regulation*). En una segunda etapa, unos 4-7 días después, se produce una desensibilización hipofisaria por un descenso del número de receptores de GnRH en la membrana celular (*down-regulation*). Al estar ocupados estos receptores por los agonistas administrados y no quedar receptores libres, la GnRH endógena no puede actuar, quedando inhibida la liberación de gonadotropinas. Así se impide que se produzca el pico espontáneo de LH y, con ello, se evita la ovulación. Los agonistas de la GnRH permiten un gran sincronismo en el crecimiento folicular, es decir, que controlan que la maduración de los óvulos se produzca al mismo ritmo en todos ellos y no existan diferencias en el grado de maduración de unos y otros. Los agonistas de uso más habitual en la clínica son la triptorelina (Decapeptyl®) y el leuprolide (Procrin®).

Posteriormente se introdujeron los **antagonistas de GnRH**, que ejercen un efecto potente y directo de inhibición de la producción de gonadotropinas. Los antagonistas de GnRH se unen a los receptores de GnRH de manera estable y duradera por unión de alta afinidad, produciendo un bloqueo competitivo de los mismos de forma que impiden que la GnRH endógena estimule a las células hipofisarias y por ello no se produce el efecto *flare-up* inicial de gonadotropinas. En pocas horas queda inhibida la producción y liberación de gonadotropinas, que descienden marcadamente. Los principales antagonistas utilizados en RA son el cetrorelix (Cetrotide®) y ganirelix (Orgalutran®).

Finalmente, el tercer paso será **inducir la maduración final del ovocito y la ovulación**, que ocurrirá unas 37-38 horas después. Cuando ecográficamente se observen folículos de unos 17-20 mm o bien porque los niveles de estradiol sean de 200-300 pg/ml (para otros, 500 pg/ml) se administrará una única dosis de hCG, bien 10.000 UI de hCG urinaria por vía intramuscular o subcutánea, o bien 250 µg de hCG recombinante por vía subcutánea. La hCG tiene una estructura muy similar a la LH y cuando se une a los receptores de LH actúa como ella, produciendo la maduración final de los ovocitos, que pasarán a metafase II, e induciendo la ovulación. Si en el ciclo de COS se han utilizado agonistas de GnRH se administrará la hCG; por el contrario, si se han empleado antagonistas de GnRH, será posible utilizar tanto hCG como agonistas de GnRH, y en este caso, el valor del estradiol no se tendrá en cuenta porque que puede variar considerablemente de unos casos a otros<sup>64</sup>.

Existen varios **protocolos de uso de los agonistas de GnRH**:

- **Protocolo largo con agonistas de GnRH**: se inicia en torno al día 21 del ciclo previo al de la COS con la administración de un agonista

de la GnRH durante unos 10-14 días hasta conseguir la supresión de la hipófisis. A continuación, el día 2-3 del ciclo se administran las gonadotropinas, ya sea FSH sola o combinada con LH, para estimular al ovario. Esta fase dura entre 8-14 días. También durante esta fase se continúa administrando el agonista de GnRH pero a mitad de dosis hasta que se administra la hCG. Finalmente, cuando se observa que el tamaño folicular es de unos 18 mm de diámetro y se alcanzan niveles adecuados de estradiol, se inyecta la hCG.

- Protocolo corto: el agonista se inicia el día 1 o 2 del ciclo menstrual; al día siguiente, aprovechando el efecto *flare-up*, se administran las gonadotropinas para conseguir un mayor reclutamiento folicular, y se mantienen ambos fármacos hasta el día de la administración de la hCG .
- Protocolo ultracorto: es como el anterior pero el agonista se emplea sólo durante tres días y se continúa la administración de gonadotropinas solas hasta que se induce la ovulación.

Por tanto, en el protocolo largo se logra la supresión de la actividad ovárica antes de administrar las gonadotropinas mientras que en los protocolos corto y ultracorto se aprovecha el incremento de gonadotropinas o efecto *flare-up* para facilitar el reclutamiento folicular y disminuir la cantidad de gonadotropinas exógenas a administrar. Una ventaja del protocolo largo es que no requiere un control tan estricto del crecimiento folicular y permite mayor flexibilidad a la hora de iniciar la administración de gonadotropinas, se puede alargar el tiempo de estimulación ovárica si es necesario hasta lograr el número deseado de folículos con el tamaño adecuado antes de inyectar la hCG. Este protocolo largo fue el estándar cuando se iniciaron las TRA, pero presenta una serie de desventajas respecto al protocolo corto como son la mayor duración del tiempo de tratamiento, unos 10-15 días más, además de la aparición de los síntomas típicos por privación estrogénica, un riesgo mayor de SHO y mayor coste económico.

Con los **antagonistas** se han desarrollado dos tipos de **protocolos** para la COS: el de dosis múltiple y el de dosis única. El protocolo de dosis múltiple (también llamado protocolo de Lübeck<sup>65</sup>) se inicia el día 2 o 3 del ciclo con inyecciones de gonadotropinas, bien sea FSH sola o combinada con LH, hasta que maduren los folículos. En función de cuándo se administre el antagonista se puede hablar de protocolo rígido (siempre se inicia el día 5 o 6 de la estimulación) o protocolo flexible (no se administra un día concreto sino cuando el folículo principal haya alcanzado los 12-14 mm de tamaño o los niveles de estradiol sean inferiores a 150 pg/ml durante 48 horas). Se administra a dosis bajas, de 0,25 mg/día, con el doble fin de evitar que crezca de forma desmesurada, manteniendo un tamaño idóneo (sobre 16-18 mm)

y evitar el pico de LH que desencadenaría la liberación prematura de los óvulos. Cuando los folículos están maduros se administra la hCG. Este protocolo dura unos 15-17 días.

El protocolo de dosis única (desarrollado por Olivennes y cols<sup>66</sup>) consiste en la administración de una sola dosis de antagonista de GnRH (3 mg por vía subcutánea) cuando el folículo mayor ha alcanzado un diámetro de 14 mm o el nivel de estradiol es de 150-200 pg/ml, lo que acontece en torno al día 7-8 de la estimulación con gonadotropinas. Si transcurridas 72 horas no se dan los requisitos para administrar la hCG, se suministrarán dosis diarias de 0,25 mg hasta la inyección de la hCG.

Ambos protocolos parecen igual de efectivos en la prevención del pico prematuro de LH.

Actualmente, los protocolos basados en antagonistas de la GnRH son los más utilizados porque presentan ventajas frente a los agonistas. Permiten acortar el tiempo de la COS pues disminuyen casi inmediatamente los niveles de gonadotropinas sin el efecto *flare-up* inicial y no se requiere el periodo de desensibilización de 10-14 días que necesitan los agonistas. Además, dado que su vida media es corta, la recuperación de la función hipofisaria es rápida en cuanto se suspende su administración. Otras ventajas son la necesidad de menores dosis de gonadotropinas, la mejor tolerancia por parte del paciente porque producen una estimulación no agresiva ya que permiten utilizar los agonistas de GnRH (triptorelina, 0,2 mg) como inductores de la ovulación en sustitución de la hCG reduciendo considerablemente el riesgo de SHO<sup>67-69</sup>. Los agonistas de GnRH actuarían desplazando a los antagonistas de los receptores de LH con lo que se produce la liberación de gonadotropinas endógenas. También es interesante señalar la reducción en los costes económicos<sup>70</sup>.

En las mujeres con cáncer en las que urge comenzar el tratamiento oncológico, para asegurar una COS segura y efectiva se debe retrasar el mínimo tiempo posible el inicio del tratamiento oncológico, mantener unos niveles bajos de estrógenos y reducir al mínimo el riesgo de SHO que, a su vez, retrasaría el inicio de dicho tratamiento. Una situación especial que requiere acortar el tiempo de 4-6 semanas de la COS convencional, es la necesidad de administrar QT neoadyuvante, cuyo uso se ha extendido en determinados tumores como el cáncer de mama. Así surgió el **protocolo de comienzo aleatorio (random-start protocol, RS-COS)**<sup>71-73</sup>. Este protocolo comenzará, bien en fase folicular tardía o lútea temprana, con la administración de antagonistas de GnRH a dosis de 0,25 mg/día por vía subcutánea hasta que los niveles de estradiol estén por debajo de 50-60 pg/ml; en este momento se suspenden los antagonistas de GnRH y se administra rFSH (225 UI/día); 5 días después se realiza ecografía y en función del crecimiento folicular se ajustará la dosis de FSH; desde el sexto día se vuelven a administrar los antagonistas para

evitar el pico de LH y se mantienen ambos fármacos hasta que al menos 2-3 folículos alcancen un diámetro de 17 mm; entonces se inyectará una dosis de agonista de GnRH para inducir la maduración final y la ovulación.

Como resultado del *feedback* negativo de los niveles de estradiol se produce un efecto sinérgico con liberación de FSH endógena, lo que permite el reclutamiento de un mayor número de folículos. La inducción final de la maduración de los ovocitos con triptorelina es efectiva y acelera la luteolisis permitiendo que se normalicen los niveles de estradiol y progesterona y que, por tanto, se pueda iniciar cuanto antes el tratamiento oncológico oportuno.

Por tanto, este protocolo puede iniciarse casi en cualquier momento del ciclo menstrual, permitiendo acortar el proceso de estimulación ovárica a unas 2 semanas, con los mismos resultados de efectividad que los protocolos convencionales<sup>73-76</sup>. Este retraso en 2 semanas parece que no afectaría a los resultados oncológicos, aunque sí puede ocasionar un aumento del estrés en las propias pacientes y profesionales implicados<sup>77</sup>.

En pacientes con tumores malignos hormono-dependientes (tumores de mama, ovario y endometrio) es imprescindible garantizar una COS segura en la que se eviten los niveles altos de estrógenos que podrían inducir el crecimiento tumoral y con ello una recidiva del tumor, además de valorar si se dispone del tiempo suficiente para realizarla y si es posible retrasar el inicio del tratamiento oncológico. En estas pacientes parece que existe un incremento local de la actividad de la aromatasa, que cataliza la aromatización de los andrógenos, convirtiéndolos en estrógenos. Por eso se propuso la utilización de los **inhibidores de aromatasa**. Los que se emplean en reproducción son inhibidores selectivos y reversibles de la aromatasa ubicada sólo en las células de la granulosa del folículo, que no actuarían sobre el endometrio. Cuando se bloquea la acción de esta enzima se bloquea la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre el eje hipotálamo-hipofisario lo que lleva a un aumento de la liberación de FSH que, a su vez, estimula el crecimiento del folículo y se incrementa la sensibilidad de los receptores de FSH en las células de la granulosa del ovario.

El protocolo recomendado para estas pacientes con tumores hormono-dependientes incluye dosis bajas de FSH e inhibidores de la aromatasa, que se iniciarían justo después de que la paciente sea informada y acepte el tratamiento<sup>27,78</sup>. Algunos autores aconsejan su uso en todas las mujeres con tumores hormono-sensibles, independientemente del estado de los receptores estrogénicos, con el fin de evitar cualquier posible impacto ocasionado por los niveles de estrógenos no dependientes del receptor en la diseminación del tumor.

Los inhibidores de aromatasa utilizados son preparados de tercera generación, no esteroideos, que actúan por vía oral. El más utilizado es el letrozole, que se administra a una dosis de 5 mg/día, desde el día 2-3 del ciclo, y cuya vida

media es muy corta (en torno a 48 horas). Dos días después de haber comenzado con letrozole, se administran 150-225 UI/día de FSH recombinante bajo un protocolo de antagonistas de GnRH (cetorelix, 0,25 mg/día) se indica a partir del sexto día, cuando el folículo alcanza unos 14 mm para evitar el pico prematuro de LH. Cuando al menos dos folículos alcanzan un diámetro de 17-20 mm, se induce la maduración final del ovocito y ovulación con hCG recombinante (250 µg) o bien, sobre todo en casos de riesgo de SHO, con los agonistas de GnRH (0,2 mg de triptorelina) que ocasionan una rápida disminución de los niveles de estradiol. Después de la extracción de los ovocitos se reanuda el tratamiento con letrozole hasta que los niveles de estrógenos caen por debajo de 50 pg/ml.

Con este protocolo que incluye el letrozole, al que se denomina, en ocasiones, protocolo COSTLES (*controlled ovarian stimulation with letrozole supplementation*), no se han observado alteraciones en la calidad de los ovocitos y las tasas de embarazo y de nacidos vivos son similares a las esperadas en pacientes no oncológicas participantes en IVF<sup>79-81</sup>.

Como alternativa al protocolo COSTLES, es posible administrar **tamoxifeno**, aunque su uso se limita a las pacientes que no toleran el letrozole o en las que esté contraindicado<sup>80</sup>. El tamoxifeno es un compuesto no esteroideo relacionado con el clomifeno, que actúa como modulador selectivo de los receptores de estrógenos, lo que conduce a un incremento de GnRH y de gonadotropinas. De hecho, en mujeres con cáncer de mama hormono-sensible el tamoxifeno se utiliza como terapia adyuvante para reducir el efecto proliferativo de los estrógenos<sup>82</sup>. Generalmente se prefieren los protocolos con letrozole frente al tamoxifeno solo porque se ha descrito que con letrozole y FSH se obtiene un mayor número de folículos, mayor número de ovocitos maduros y de embriones, además de picos de estradiol más bajos que con tamoxifeno<sup>76</sup>.

Durante todo el ciclo de estimulación ovárica se practicará una **monitorización** de la paciente midiendo los niveles de estradiol y mediante ecografía transvaginal con la que se vigilará el desarrollo de los folículos.

A pesar de las modificaciones realizadas en los diferentes protocolos de estimulación ovárica, algunos tumores son extraordinariamente sensibles (por ejemplo, aquellos con una elevada expresión de receptores) y pone en riesgo a las pacientes. Para estos casos, resultaría más conveniente evitar la estimulación ovárica y proponer otras opciones para preservar la fertilidad como la extracción de ovocitos inmaduros, sin necesidad de someter a la paciente a la COS, seguida de IVM y su posterior criopreservación, o la congelación de tejido ovárico.

### 3. Extracción de ovocitos

En cualquier protocolo de COS, la punción folicular para la extracción de los óvulos debe realizarse a las 34-36 h después de administrar la hCG, pues-

to que se sabe que la ovulación ocurrirá unos 37-39 horas después de su administración.

La aspiración de los ovocitos se practica bajo sedación-anestesia por vía transvaginal y con control ecográfico. Se punciona el folículo, se extrae el líquido folicular y así se recuperan los complejos cúmulo-ovocitos (formados por las células de granulosa, células que sustentan al ovocito y el propio ovocito), que serán colocados en un medio de cultivo apropiado (a 37 °C y un 5% de CO<sub>2</sub>) en el cual permanecen unas dos horas. A continuación, los complejos cúmulo-ovocitos deben ser denudados, bien de forma mecánica o por el método enzimático, mediante la hialuronidasa que rompe los enlaces de dichos complejos, para así obtener el ovocito. Después, hay que valorar el grado de maduración de los ovocitos y la calidad de los mismos (generalmente se emplea la Clasificación Alpha/European Society of Human Reproduction and Embriology, de 2011). La extrusión del primer cuerpo polar al espacio perivitelino indicaría maduración del ovocito en metafase II. Los ovocitos extraídos que se encuentren en MII serán criopreservados directamente. Por el contrario, los que se encuentren en fase inmadura de vesícula germinal deberían someterse a un proceso de IVM antes de ser criopreservados.

En pacientes oncológicas, según estimaciones ofrecidas por la SEF<sup>14</sup>, el número medio de ovocitos obtenidos en ciclos de estimulación es de 10 y la probabilidad de embarazo por ovocito descongelado o desvitrificado es del 4-6%.

## 4. Congelación

Existen dos métodos principales de criopreservación: la congelación lenta (*slow-rate freezing*) y la vitrificación. El alto contenido en agua del ovocito lo convierte en una célula particularmente vulnerable al daño físico por la posibilidad de formación de hielo en su interior durante el proceso de congelación. Evitar la formación de dichos cristales es fundamental para garantizar la supervivencia e integridad de las células después de la descongelación.

En el **método de congelación lenta o de equilibrio**, se somete al ovocito a una deshidratación gradual y a un proceso de enfriamiento lento en presencia de bajas concentraciones de CPA, como el dimetil sulfoxido (DMSO), con el fin de minimizar tanto los posibles daños estructurales como la formación de cristales de hielo intracelulares. Se comienza bajando la temperatura 2°C cada minuto; a continuación, cuando se alcanzan los -7°C se realiza el “seeding” manual (tocando con una varilla metálica especial) y se mantienen a -7°C durante 10 minutos; después se sigue disminuyendo la temperatura 0,3°C por minuto hasta llegar a unos valores entre -33 y -65°C. Finalmente se sumergen en nitrógeno líquido a -196°C, donde permanecerán todo el tiempo hasta que se soliciten. Para descongelarlos, se extraen del nitrógeno

líquido, se dejan a temperatura ambiente 40 segundos; luego, se sumergen a 31°C a un baño maría durante 60 segundos; se rehidratan de forma secuencial, para eliminar los restos del CPA y que recuperen la estructura normal y al final se mantienen en un medio especial en un incubador a 37°C antes de someterles a fertilización por ICSI. Durante casi dos décadas este método fue el único utilizado para la criopreservación de ovocitos.

Por el contrario, la **vitrificación o congelación de no equilibrio** de ovocitos es un proceso de congelación ultrarrápido, donde no es necesario establecer el equilibrio osmótico entre los espacios intra y extracelular durante el proceso de enfriamiento. Consiste en solidificar una solución por enfriamiento rápido hasta formar un estado vídrioso por un aumento excesivo de su viscosidad. En este proceso de vitrificación es fundamental evitar la formación de cristales de hielo en el interior de los ovocitos. Estos cristales intracelulares se producen a temperaturas de -5°C y -80°C, ocasionando un daño mecánico sobre los diferentes elementos del ovocito.

La solución de vitrificación que se emplea en este procedimiento tiene una alta osmolaridad para deshidratar rápidamente al ovocito. Durante esta deshidratación osmótica aumentan los solutos y esto puede dañar al ovocito, por eso se utilizan altas concentraciones de CPA permeables, que difundan al interior de los ovocitos, diluyan el medio y así contrarresten la concentración de solutos. El objetivo es evitar la formación de cristales intracelulares que pondrían en riesgo la integridad de las membranas celulares y reducirían la viabilidad celular, especialmente durante la descongelación. Sin embargo, también estos CPA tienen cierta toxicidad. Con el fin de minimizar este posible daño celular, el procedimiento de vitrificación se ha ido mejorando técnicamente desde sus inicios, añadiendo algunas sustancias como el etilenglicol (EG) que ha permitido reducir las concentraciones de CPA. La mezcla de EG y DMSO en una proporción 1:1 ha demostrado ser muy efectiva. Sin embargo, la principal mejora fue la incorporación de la estrategia del “mínimo volumen”, que permitió aumentar la velocidad de vitrificación y descongelación a más de 20.000°C/min, reducir las dosis necesarias de crioprotectores y disminuir la probabilidad de formación de cristales y de la rotura de la zona pelúcida<sup>83</sup>. Este aumento de la velocidad de congelación reduciría el riesgo del “*chilling injury*”, que ocurre entre los +15°C y -5°C, y que es el principal responsable del daño físico en el ovocito, de modo que se consigue pasar por este rango de temperatura de riesgo tan rápidamente que no da tiempo a que se produzca ese daño.

El proceso de vitrificación se inicia deshidratando osmóticamente al ovocito; después, los ovocitos se colocan en un soporte de vitrificación con el menor volumen de medio de vitrificación posible; y, al final, se sumergen en nitrógeno líquido, a una temperatura de -196°C, de forma inmediata y muy rápida de modo que solidifica sin que se formen cristales.

Existen varios procedimientos para la vitrificación de los ovocitos cuyo objetivo es mantener una alta viabilidad en los ovocitos a bajas temperaturas y siempre garantizando la seguridad de los mismos<sup>84</sup>. La mayoría de los dispositivos utilizados son **sistemas abiertos**, lo que significa que los ovocitos quedan en contacto directo con el nitrógeno líquido durante la vitrificación. Fue precisamente uno de los sistemas abiertos de vitrificación, el *Open-Pulled Straw System*, el que se utilizó para criopreservar los ovocitos a partir de los cuales se consiguió el primer nacido vivo por vitrificación, publicado en 1999 por Kuleshova y cols<sup>33</sup>.

Uno de los métodos abiertos más utilizados es **Cryotop**<sup>®</sup>. Fue desarrollado por Kuwayama<sup>34</sup> en 2005 y se comercializa por Kitazato Co., Japón. El proceso se inicia tras denudar los ovocitos por medios enzimáticos unas dos horas después de ser extraídos. Una vez separados del cúmulo, los ovocitos en MII se depositarán en un plato de cultivo, utilizando una solución de lavado y una solución de equilibrio (en varios pasos) con EG al 7,5% y DMSO al 7,5%, a temperatura ambiente. A los 10-12 min, si el grado de rehidratación es el correcto, se procede a su vitrificación, colocándose en la llamada solución de vitrificación con EG al 15%, DMSO al 15% y sacarosa, 0,5 M. Después de 1 min en esta solución, se utiliza el dispositivo Cryotop como soporte, que consiste en una lámina transparente muy delgada (0,4 mm de ancho por 20 mm de largo y 0,1 mm de espesor) unida a un mango de plástico resistente al nitrógeno líquido y una cubierta protectora de 3 cm de longitud para evitar el daño mecánico durante el almacenaje. Sobre la lámina, por tensión superficial, queda adherido el óvulo después de haber sido tratado con las sustancias crioprotectoras. Su diseño permite que se depositen los ovocitos con un volumen mínimo de medio de vitrificación de 0,1  $\mu$ l. El Cryotop será sumergido inmediata y rápidamente en el nitrógeno líquido. La temperatura de enfriamiento que soporta este dispositivo es de unos -23.000°C/min. Con este método Cryotop se han informado supervivencias de los ovocitos entorno al 80-95% e incluso del 97% en pacientes jóvenes menores de 35 años, y se han descrito tasas de implantación del 40% y tasas de embarazo del 65%<sup>15, 85</sup>.

Otro sistema abierto de vitrificación y desvitrificación de ovocitos es **Cryotec**, desarrollado también por Kuwayama en 2011. Se trata de un sistema de uso sencillo y reproducible, que también permite minimizar el volumen de medio utilizado, con un resultado que alcanzaría el 100% de supervivencia para los ovocitos, según datos ofrecidos por el propio Kuwayama. Sus soluciones no utilizan suero, ni proteínas y en lugar de sacarosa emplea trehalosa, libre de endotoxinas. El proceso de vitrificación comienza con la utilización de la solución de equilibrio durante 12-15 minutos, después se utilizan dos soluciones de vitrificación y un dispositivo Cryotec con mínimo volumen de solución. Se recomienda un único ovocito por Cryotec, que se

deben sumergir rápidamente en el nitrógeno líquido. También son sistemas abiertos **Cryoloop, Cryoleaf o Vitriplug**<sup>86</sup>.

El riesgo potencial en estos sistemas abiertos es el de contaminación cruzada por patógenos durante el tiempo que están congelados y almacenados. Sin embargo, no se ha descrito transmisión de la infección en los tejidos vitrificados<sup>87,88</sup>.

Por el contrario, en los **sistemas cerrados**, los dispositivos se sellan herméticamente antes de la vitrificación. En general, en estos sistemas cerrados se consigue una velocidad más lenta de congelación y cuando son desvitrificados pasan por un estado intermedio mientras son liberados del dispositivo sellado herméticamente donde se encontraban<sup>89</sup>. **CryoTip**<sup>®</sup>, de Irvine Scientific<sup>®</sup>, es un dispositivo para vitrificación cerrada, aprobado por la FDA y con marca CE, que puede utilizarse junto con el sistema de soluciones de **Vit Kits**<sup>®</sup> (Vit Kits<sup>®</sup>-Freeze/Warm) para vitrificación y desvitrificación<sup>90</sup>. También utiliza la estrategia del mínimo volumen. Otros sistemas cerrados son **Cryotop**<sup>®</sup> **SC** - Sistema Cerrado, con velocidades de vitrificación y desvitrificación de  $-3.000^{\circ}\text{C}/\text{min}$  y  $42.000^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , respectivamente, y **Rapid-i**<sup>™</sup>, de Vitrolife, con Rapid-Vit/Warm para vitrificación y desvitrificación de ovocitos<sup>91</sup>.

## 5. Descongelación y desvitrificación

Cuando la paciente solicita recuperar los ovocitos, estos se someterán al proceso de descongelación o desvitrificación, de todos o de sólo una parte de los ovocitos criopreservados, para una vez recuperados ser fertilizados por ICSI.

La **desvitrificación** (*warming*), requiere una velocidad de calentamiento muy elevada con el fin de evitar la formación de cristales en el interior de la célula, de modo que las muestras pasarán directamente de los  $-196^{\circ}\text{C}$  del nitrógeno líquido a  $37^{\circ}\text{C}$ , a velocidades de hasta  $42.000^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . Implica los siguientes pasos: se sacan los ovocitos del nitrógeno líquido; se calientan en una solución descongelante durante 1 minuto, a  $37^{\circ}\text{C}$ ; después se colocan los ovocitos en una solución diluyente durante 3 minutos, a temperatura ambiente); a continuación, se trasladan a la primera solución de lavado (durante 5 minutos) seguido de un segundo lavado, otros 5 minutos. Los ovocitos que sobreviven se incuban en un medio de cultivo convencional entre 2-4 horas y después se someten a la ICSI.

Tras la descongelación y desvitrificación es necesario **analizar la viabilidad y calidad de los ovocitos**. Se visualizan con un microscopio de láser confocal para analizar los husos meióticos, las alineaciones cromosómicas y la placa metafásica. Se consideran como ovocitos normales sólo aquellos que presenten husos meióticos y alineaciones cromosómicas normales, en forma de barril y placa metafásica intacta. Los ovocitos normales podrán ser fe-

cundados por semen de la pareja o de donante por ICSI. Después de la fertilización se pasan a un medio de cultivo secuencial a 37°C en un incubador estanco, en una atmósfera con un 5% de CO<sub>2</sub> y un elevado nivel de humedad. Se realizarán las pertinentes valoraciones del ovocito fecundado y si se dan las condiciones adecuadas, se decidirá el momento para ser transferido.

## 6. Transferencia de embriones

La **transferencia de los embriones** será realizada siempre bajo control ecográfico transabdominal y, generalmente, el segundo día del desarrollo. Previa a la realización de esta transferencia de embriones, y con el fin de garantizar una correcta implantación de los mismos, se habrá administrado el tratamiento hormonal preciso para la **preparación del endometrio** que debe alcanzar un grosor de  $\geq 7$  mm. Para ello se administra estradiol por vía oral, comenzando con una dosis de 2 mg y aumentando hasta 6 mg; unos 10-15 días después, se valora por ecografía el grosor del endometrio y los niveles séricos de estradiol; y entre 3-5 días antes de la transferencia de los embriones, se utilizará progesterona micronizada por vía vaginal, a una dosis de 800 mg/día.

## Seguridad de la criopreservación de ovocitos y tejido ovárico

Los posibles eventos adversos (EA) asociados o como consecuencia de estas tecnologías de criopreservación pueden referirse tanto a la paciente como al embrión/recién nacido. En las pacientes oncológicas, la decisión de la técnica de PF más apropiada se ve afectada por algunos aspectos que las diferencian de las mujeres en quienes dicha PF se realiza por motivos no oncológicos. Habrá que tener en cuenta el estado general de la paciente y sus expectativas de supervivencia al tumor, el tipo de tumor (si es o no hormonodependiente) y la urgencia para comenzar el tratamiento oncológico.

En relación a la paciente, se han descrito algunos EA asociados al proceso de estimulación ovárica, en especial, el síndrome de hiperestimulación ovárica. Y en caso de mujeres con tumores hormono-dependientes o sensibles a estrógenos, los niveles altos de estas hormonas durante la COS pueden poner en riesgo a la paciente por recurrencia tumoral.

En el caso de OTC, el riesgo anestésico y de la intervención quirúrgica, y si se trata de tumores ováricos o de cérvix, habría que considerar la posibilidad de diseminación de las células tumorales además de sangrado por alteración de la vascularización asociada al propio tumor.

Otros posibles EA estarían relacionados con la propia extracción de los ovocitos y de tejido ovárico, con posibilidad de hematomas, sangrado o infección. Los ovarios después de ser estimulados se hacen más frágiles. Por esta razón, cualquier manipulación posterior de los mismos debe realizarse con más cuidado para evitar riesgos de rotura y sangrado. Este mismo motivo lleva a recomendar que cuando se vaya a realizar el procedimiento combinado de extracción de tejido ovárico y de ovocitos, se realice primero la extracción del tejido ovárico y después, transcurridos uno o dos días, la estimulación ovárica<sup>92</sup>. También para ambos procedimientos, será importante valorar posibles riesgos psicológicos (como depresión, ansiedad, estrés) en la paciente asociados a su proceso oncológico, a la pérdida de fertilidad, a los procedimientos médicos y quirúrgicos que se practiquen y expectativas no logradas (ausencia de embarazo o nacimiento).

El evento adverso de mayor trascendencia es el **SHO**. Se trata de una complicación iatrogénica que se desencadena en la fase lútea de los ciclos de COS, debido a una respuesta anormalmente elevada o suprafisiológica ovárica a la medicación administrada, en concreto, a la hCG. Este síndrome se presenta con aumento de tamaño del ovario, incremento de los niveles de estradiol (>2.500 pg/ml) y progesterona en presencia de múltiples cuerpos lúteos<sup>93</sup>. La hCG induce la liberación de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y otros mediadores del sistema renina-angiotensina ovárico

que provocan un aumento de la permeabilidad vascular con extravasación, de forma aguda, de líquidos ricos en proteínas, fuera del torrente sanguíneo al tercer espacio, debido al marcado efecto vasodilatador, fundamentalmente en pelvis y abdomen. Los síntomas del SHO varían dependiendo de su gravedad<sup>69, 94</sup>. En la mayoría de los casos, se produce un cuadro leve con náuseas, vómitos, diarrea, aumento de peso, hinchazón y dolor abdominal leve pero si el SHO es severo la salida de líquidos se acompaña de hemoconcentración, hipoperfusión de los órganos y aumento del riesgo tromboembólico, con aparición de ascitis, hipotensión, taquicardia, derrame pleural, dificultad respiratoria, trastornos hematológicos, alteración analítica de las funciones renal y hepática, pudiendo llegar a ser, incluso, mortal. Se trata de un cuadro autolimitado cuyo tratamiento es sintomático y dependerá de su gravedad. Lo que resulta más efectivo es intentar prevenirlo o realizar un diagnóstico lo más precoz posible, por el riesgo en la salud de la paciente pero en el caso de mujeres con cáncer, su prevención es aún más necesaria porque en la mayoría de ellas sólo será posible realizar un único ciclo de estimulación y porque su aparición supondría un retraso mayor en el inicio del tratamiento oncológico. Por tanto, la elección adecuada del protocolo de inducción de la ovulación más apropiado y una vigilancia estrecha de las pacientes son elementos fundamentales para reducir el riesgo de aparición de este síndrome<sup>95</sup>.

En las pacientes de alto riesgo, la forma más efectiva de evitar el SHO es cancelar el ciclo, no administrando la hCG; otra posibilidad es administrar dosis bajas de hCG (en torno a 3.000-5.000 UI), aunque podrían no ser efectivas. También se recomienda utilizar dosis bajas de gonadotropinas, 100-150 UI y protocolos como el *step-up* o *step-down* aunque se recluta una cohorte menor de folículos. Además, se recomienda utilizar los antagonistas de GnRH en lugar de los protocolos largos de agonistas y así poder realizar la maduración final de los ovocitos e inducción de la ovulación con agonistas de GnRH en sustitución de la hCG porque conllevan un riesgo considerablemente inferior de SHO<sup>68, 96</sup>. También para mujeres con cáncer se recomienda este mismo protocolo de COS<sup>97, 98</sup>. Este bolo de agonistas de GnRH provoca una liberación de FSH y LH equivalente al pico fisiológico de LH.

Algunos autores han utilizado los agonistas de dopamina, como la cabergolina, bromocriptina y quinagolida, que tendrían un efecto anti-angiogénico (inactivando el receptor-2 del VEGF)<sup>99</sup>.

En caso de que ya se haya administrado ya la hCG, para intentar minimizar el riesgo de SHO una alternativa es la denominada "*coasting*" que consiste en administrar las gonadotropinas de forma discontinua manteniendo el análogo de GnRH y monitorizar a la paciente mediante ecografía y determinaciones de los niveles de estradiol, hasta que descendan a valores seguros inferiores a 2.500-3.000 pg/ml. Esta opción debe iniciarse cuando los

niveles de estradiol son elevados o cuando el número de folículos maduros de 16-18 mm de diámetro es de 15-30. No obstante, son muy variables los niveles de estradiol y tamaño folicular a partir de los cuales se considera indicado el *coasting*.

Otra complicación descrita en casos de COS con dosis altas de gonadotropinas es el **desarrollo de enfermedad tromboembólica** porque el propio tumor y el hiperestrogenismo pueden favorecer alteraciones en la hemostasis. En función del riesgo se establecerán pautas profilácticas con heparina de bajo peso molecular, que suele interrumpirse 24 horas antes de la aspiración de ovocitos para después de unas 12 horas ser reiniciado hasta que los niveles de estrógenos descienden.

Otras posibles complicaciones asociadas a la criopreservación de ovocitos se presentan en pacientes con determinados tumores ginecológicos, en las que en el momento de la punción para la extracción de los ovocitos vía transvaginal puede existir mayor riesgo por el efecto masa y el incremento de la vascularización o neovascularización que ocasionan una distorsión de la anatomía, con EA como la **rotura de la masa tumoral** o la **diseminación iatrogénica** de las células tumorales por los múltiples pinchazos transvaginales que en ocasiones se practican.

Destaca la falta de información sobre EA en embrión y recién nacido.

Ante la incertidumbre existente sobre la efectividad y seguridad de estas técnicas en niñas y mujeres adultas candidatas a tratamiento oncológico, se planteó la necesidad de elaborar este informe para estudiar la evidencia científica disponible en la actualidad.

El presente informe ha sido priorizado y solicitado por la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, y se ha elaborado en el marco del desarrollo de actividades de la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.



## 2. Alcance y objetivos

### Alcance

La población diana de estudio en este informe ha incluido niñas, adolescentes y/o mujeres adultas con patología oncológica de diversa etiología, en las que la propia patología tumoral o los tratamientos oncológicos requeridos podían conducir a esterilidad o infertilidad y en las que se plantea la PF mediante criopreservación de ovocitos o de tejido ovárico.

Tras una introducción sobre las diferentes opciones existentes para preservar la fertilidad, este informe se centra en estudiar la efectividad terapéutica y seguridad de la criopreservación de ovocitos sólo en pacientes oncológicas.

Además, se ha revisado la efectividad y seguridad de la criopreservación de tejido ovárico, también en mujeres con patología tumoral maligna.

Por otro lado, se han revisado las percepciones por parte de las pacientes y los distintos profesionales implicados en su manejo terapéutico.

El informe va dirigido a los diversos profesionales sanitarios implicados en el tratamiento o manejo de estas pacientes y al ámbito de decisión y gestión de prestaciones sanitarias.

### Objetivos

#### Objetivo principal:

Valorar la efectividad y seguridad de la criopreservación de ovocitos en pacientes oncológicas.

#### Objetivos específicos:

- Determinar la efectividad y utilidad clínica de la criopreservación de ovocitos y su posterior utilización como forma de preservar la fertilidad.
- Estudiar la seguridad de la criopreservación de ovocitos en las propias pacientes y en el embrión/feto/nacido vivo.
- Valorar las percepciones de las propias pacientes y familiares, en su caso, y de los profesionales implicados en el manejo terapéutico de estas pacientes.
- Revisión sumaria del conocimiento sobre la criopreservación de tejido ovárico: sus características técnicas, ventajas y desventajas, y

aplicaciones clínicas. Resumen y valoración de los principales resultados de efectividad clínica y seguridad recogidos en las revisiones más relevantes y recientes de la literatura científica.

- Sintetizar las recomendaciones de uso para ambas técnicas que contribuyan a la ayuda en la toma de decisiones en la práctica clínica.
- Identificar necesidades de investigación futura en el ámbito de la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico en pacientes oncológicas.

## 2.1. Pregunta de investigación

La pregunta de investigación se estructuró de acuerdo a la estrategia PICO (pacientes, intervención comparación y *outcomes*): 1) población de estudio: se han incluido niñas, adolescentes o mujeres adultas con cualquier tipo de patología oncológica en las que se quiere preservar la fertilidad; 2) intervención o tecnología en estudio: la criopreservación de ovocitos o la criopreservación de tejido ovárico; 3) comparación: ninguna (no aplicable en este caso); 4) resultados de efectividad terapéutica: entre otros, número de ovocitos extraídos, número de ovocitos criopreservados, método de criopreservación, número de ovocitos supervivientes a la descongelación/desvitrificación, número de gestaciones y de nacidos vivos; 5) resultados de seguridad: incluyendo las posibles complicaciones sobre la paciente, la gestación, el embrión, feto y/o el nacido vivo asociadas a la realización de estas técnicas, a corto y/o a largo plazo.

## 3. Metodología

Se ha realizado este informe de acuerdo a la Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones (RedETS) del SNS<sup>100</sup> y el manual metodológico de EUnetHTA (HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions 1.0)<sup>101</sup>.

Para estudiar los dominios de efectividad terapéutica y de seguridad de la criopreservación de ovocitos como técnica para preservar la fertilidad se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica, siguiendo los principios de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)<sup>102</sup>. Para el dominio de efectividad terapéutica y de seguridad de la criopreservación de tejido ovárico se consideraron sólo documentos secundarios y para valorar las percepciones de los pacientes, documentos secundarios y estudios de opinión, como se detalla más adelante.

### 3.1. Búsqueda bibliográfica

#### Fuentes de información

Con el fin de localizar la mejor evidencia científica disponible, se consultaron las principales fuentes de información relacionadas con ciencias de la salud. Entre las bases de datos bibliográficas se consultaron PubMed (MEDLINE) y Embase y la Cochrane Library; las bases de datos DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS-EED (National Health Service-Economic Evaluation Database) y HTA (Health Technology Assessment Database) del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS).

También se revisaron los sitios web de Sociedades Científicas, Asociaciones y Colegios médicos internacionales como la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE), *Association of Clinical Embryologists and British Fertility Society*, *The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, *European Society of Medical Oncology* (ESMO), *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *International Society of Fertility Preservation* (ISFP), *Society for Assisted Reproductive Technology* (SART), *Human Fertilization & Embryology Authority* (HFEA), *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)*, y españolas como la Sociedad Española de Ginecología y

Obstetricia, la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), la Asociación para el estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR) y Sociedad Española de Contracepción (SEC).

También se buscó información en los sitios web de la Red de Agencias de ETS y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), INHATA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*) y SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). Se buscaron ensayos clínicos en marcha en Clinicaltrials.gov, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y en la World Health Organization International Trials Registry Platform (ICTRP). También se buscó literatura gris, como tesis doctorales españolas en Teseo y literatura gris europea en OpenSIGLE database.

Por último, se revisaron los listados de referencias de los artículos originales, de las revisiones sistemáticas y meta-análisis seleccionados. Los artículos relevantes localizados con posterioridad a la búsqueda inicial también fueron incluidos.

## Términos de búsqueda

Las estrategias de búsqueda empleadas se diseñaron con el fin de que cada una de ellas fuera lo más exhaustiva posible y se pudiera localizar toda la literatura publicada sobre estas tecnologías. Se formularon estrategias de búsqueda adaptadas a las funcionalidades de cada fuente de información. Exceptuando en PubMed, en las bases de datos cuyos motores de búsqueda incluyen Medline, se excluyó esta en la propia estrategia de búsqueda para evitar en lo posible los duplicados.

En PubMed y Embase se utilizaron los siguientes términos MeSH, EMTREE y términos libres dependiendo de la fuente de información escrutada:

- respecto a la tecnología: “*oocytes*”, “*egg*”, “*cryopreservation*”, “*vitrification*”, “*slow cooling or slow freezing*”, “*vitrified-warmed oocytes*”, “*ovarian tissue*”, “*cryopreserved ovary transplantation*”, “*cryopreserved ovarian tissue*”, “*ovarian tissue vitrification*”, “*ovary transplantation*”, “*ovarian graft*”, “*fertility preservation*”, “*oncofertility*”.
- respecto a la población: “*oncology patients*”, “*female cancer patients*”, “*women with cancer*”, “*neoplasms*”, “*malignant tumors*”, “*lymphoma*”, “*leukaemia*”.

En el anexo I se recogen las estrategias empleadas en estas dos bases de datos y en el resto de las fuentes de información.

## 3.2. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos

Para la selección final de los artículos se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión, establecidos *a priori*:

### a) Criterios de inclusión

#### a.1. Tipos de estudio y de publicaciones:

- Para estudiar la efectividad y seguridad de la criopreservación de ovocitos se seleccionaron artículos originales de estudios con pacientes, de cualquier diseño y sin limitación de tamaño muestral, incluyendo los *case reports*. También se incluyeron editoriales, cartas al director, comentarios y artículos de opinión si cumplían los demás criterios de inclusión.
- Para estudiar la efectividad y seguridad de la criopreservación de tejido ovárico, después de revisar las referencias encontradas en la búsqueda sistemática y dado el carácter todavía experimental de la tecnología en todas las mujeres, no sólo en las pacientes oncológicas, se decidió optar por considerar sólo las revisiones sistemáticas, meta-análisis y revisiones narrativas más relevantes desde el año 2016, ya que en ellas se recogían la mayoría de los artículos originales y la información más actual.
- Para los siguientes dominios de descripción del problema de salud, revisión y uso actual de ambas tecnologías, y para la valorar las percepciones de los pacientes y profesionales se seleccionaron revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica (GPC) y revisiones narrativas relevantes. También se consideraron estudios cualitativos o de encuesta.
- Recomendaciones, Guías, Documentos de consenso o cualquier otro tipo de informe que recoja la propuesta, posición o respaldo de Sociedades Científicas o Asociaciones Clínicas sobre utilización de las dos tecnologías.

#### a.2. Fecha de publicación:

Los documentos seleccionados debían haberse publicado entre el 1 de enero de 2010 y la fecha de la búsqueda del 15 de marzo de 2017. Algunos

artículos clave publicados después de esta fecha fueron incluidos por su relevancia. Para la revisión de la criopreservación de tejido ovárico se seleccionaron sólo los documentos más relevantes publicados a partir del 2016. La selección de revisiones y demás documentos sobre las percepciones de los pacientes y profesionales se limitó a aquellos con fecha de publicación posterior al 2014 y para los artículos originales, los de los años 2016 y 2017.

a.3. Idiomas de publicación:

Inglés, español, italiano o francés.

a.4. Participantes:

Niñas, adolescentes y/o mujeres adultas con patología oncológica, que fueran a ser sometidas a tratamiento oncológico y en las que se quería preservar la fertilidad.

a.5. Tipo de intervención

Criopreservación de ovocitos o de tejido ovárico. Se considerará cualquier procedimiento de criopreservación.

a.6. Medidas de resultado

- Relacionados con el procedimiento: número de ovocitos extraídos por ciclo de estimulación, porcentajes de ovocitos maduros, porcentajes de ovocitos criopreservados, porcentajes de ovocitos supervivientes tras descongelación o desvitrificación, número de embriones por paciente, número de embriones transferidos e implantados.
- De efectividad terapéutica: porcentajes de gestaciones clínicas y de embarazos en curso, porcentaje de nacimientos, número de niños vivos.
- De seguridad: complicaciones o efectos adversos sufridos por la niña/adolescente/mujer asociados o como consecuencia de la aplicación de la tecnología como la incidencia del SHO, sangrado, infección, complicaciones gestacionales, recurrencia tumoral, trastornos emocionales. Y complicaciones o efectos adversos en el feto y/o nacido vivo como abortos, bajo peso al nacimiento, presencia o no de malformaciones u otras anomalías congénitas.

## b) Criterios de exclusión

- Estudios duplicados procedentes de la misma institución y que se refirieran a los mismos pacientes y resultados publicados en diferentes revistas o que ya hubieran aparecido en publicaciones anteriores. Sólo se ha incluido el artículo más reciente.
- *Abstract* de congresos y artículos no publicados.
- Editoriales, cartas al director y artículos de opinión en los que no se presentaran datos primarios de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión.
- Artículos que no ofrecieran resultados de efectividad clínica, incluyendo aquellos en los que sólo se informa sobre la tecnología hasta el momento de la criopreservación de los ovocitos pero no se dan datos ni resultados de haber sido solicitados por la paciente para ser descongelados o desvitrificados y utilizados.
- Estudios referentes sólo a aspectos técnicos o estudios de laboratorio o en animales de experimentación.
- Artículos o estudios que se refieran a otras técnicas de PF.
- Artículos no disponibles a texto completo.

## 3.3. Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección de estudios se realizó por pares, de forma independiente. Cualquier desacuerdo se resolvió por consenso, entre los tres investigadores. Se realizó una primera selección de estudios tras lectura del título y abstract de las referencias bibliográficas recuperadas en las búsquedas. Los artículos seleccionados se recuperaron a texto completo para su análisis en profundidad y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados antes de decidir los artículos que finalmente fueron incluidos.

## 3.4. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios seleccionados sobre criopreservación de ovocitos fue realizada por dos investigadores y, posteriormente, comprobada por un tercero, de forma independiente. Cualquier posible desacuerdo se resolvió por consenso entre los tres investigadores.

Para estudiar la efectividad y seguridad de la criopreservación de ovocitos se utilizó un formulario de recogida de datos, elaborado específicamente para este informe, y basado en las categorías y dominios del Core Model 3.0<sup>103</sup>, con el que se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia. El formulario de extracción de datos incluyó la siguiente información:

- Información general referente a la identificación del artículo: Título, autor principal, año de publicación, ciudad y país donde se realizó el estudio.
- Información específica:
  - Características de los estudios: Diseño del estudio, tipo de estudio.
  - Características de la población: número de pacientes, patología tumoral de la paciente, estadio tumoral, tratamiento oncológico que iban a recibir, edad a la que se extrajeron los ovocitos, edad a la que se sometió la paciente a las TRA tras descongelar o desvitrificar los ovocitos.
  - Datos sobre la estimación de la reserva ovárica: conteo folicular por control ecográfico y/o determinación de niveles de estradiol, gonadotropina coriónica-humana, AMH.
  - Sobre la COS: protocolo empleado, fármacos utilizados, dosis y tiempo de administración, número de ciclos de estimulación ovárica, porcentaje de cancelación de ciclos.
  - Medicación utilizada para la preparación del endometrio y grosor alcanzado.
  - Sobre la extracción de los ovocitos: momento en que se realiza, vía de aspiración, número de ovocitos extraídos, número de ovocitos maduros (en metafase II).
  - Datos sobre el procedimiento en sí de la criopreservación: número de ovocitos criopreservados, método de criopreservación empleado (congelación lenta vs vitrificación; sistemas abiertos o cerrados, nombres comerciales de los sistemas, etc.), número de ovocitos descongelados/desvitrificados, porcentaje de supervivencia de los ovocitos criopreservados (número de ovocitos que sobrevive tras la descongelación/número total de ovocitos descongelados), tiempo transcurrido desde la criopreservación hasta la utilización de los ovocitos, calidad del ovocito (viabilidad, posibles daños celulares, pérdida de capacidad fecundante de los mismos tras ser sometidos a la criopreservación).
  - Tasa de fertilización (número de cigotos por número de ovocitos inyectados), número medio de embriones transferidos, calidad de los embriones transferidos, tasa de implantación.
  - Datos relacionados con el nacido vivo: número de nacimientos vivos, sexo y peso del nacido vivo, tasa de niños vivos (live birth rate, LBR), eficiencia global (porcentaje de niños vivos del total de ovocitos criopreservados/del total de ovocitos descongelados/del total de embriones transferidos).

- Resultados de efectividad relacionados con la gestación: número de gestaciones clínicas y de embarazos en curso, tasas de embarazos múltiples, semanas de gestación, número de embarazos a término, tipo de parto (vaginal vs cesárea).
- Medidas de seguridad. Complicaciones o eventos adversos de la criopreservación de ovocitos presentados por la paciente, como los derivados de la estimulación ovárica (especialmente el síndrome de hiperestimulación ovárica), los asociados a la anestesia y a la punción para la extracción de los ovocitos o posibles secuelas psicológicas. Número de abortos espontáneos. Complicaciones o eventos adversos en el nacido vivo, peso al nacimiento, presencia o no de malformaciones congénitas.

Para la revisión sumaria de estudios sobre criopreservación de tejido ovárico, se destacaron los principales datos y medidas relacionadas con la tecnología como el tipo de cirugía realizada, la técnica de criopreservación, el tiempo transcurrido desde la criopreservación hasta la reimplantación del tejido ovárico, si esta fue ortotópica o heterotópica, el tamaño de las piezas de corteza ovárica reimplantadas, el tiempo desde la reimplantación hasta la gestación, el tratamiento post-implantación o el tiempo de seguimiento. Como medidas relacionadas con la recuperación de la función ovárica tras el trasplante (si hubo o no recuperación, hormonas analizadas, reaparición o no de la menstruación). Si se recuperó la función ovárica, cuánto tiempo transcurrió desde el trasplante de tejido ovárico. Además, se mencionaron el número de gestaciones, número de nacidos vivo, las posibles complicaciones aparecidas en embrión/feto/nacido vivo y posibles complicaciones en la paciente derivadas de la propia técnica, del procedimiento quirúrgico o laparoscópico, la anestesia, si se han descrito o no recurrencias tumorales. Todos estos resultados de efectividad y seguridad se presentaron de manera narrativa, no tabulada.

### 3.5. Síntesis de la evidencia

De los estudios sobre criopreservación de ovocitos, se ha realizado un análisis descriptivo y narrativo de la información recogida en las tablas de evidencia. Dada la falta de suficientes datos primarios, la heterogeneidad de las medidas de resultado entre estudios y la escasa información proporcionada no ha sido posible realizar una estimación global de las variables de resultado ni una síntesis cuantitativa (meta-análisis).

Para la valoración de la calidad de los estudios con series de casos se utilizó la escala de valoración de la evidencia para series de casos propuesta por el *Institute of Health Economics* (IHE)<sup>104</sup>. Ver anexo II.

La revisión los documentos secundarios permitió elaborar una valoración narrativa, resaltando las características metodológicas y los principales resultados de los estudios recogidos en los mismos y/o las recomendaciones referentes a la criopreservación de tejido ovárico y a las percepciones de pacientes y profesionales.

### 3.6. Revisión interna/externa

Una vez concluido el informe, se utilizó la Lista de Verificación de Calidad de los Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias adaptados para revisar la calidad del documento y fue revisado por otro experto en evaluación de tecnologías.

## 4. Resultados

### 4.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda de información permitió recuperar de cada base de datos el número de documentos y referencias bibliográficas que se muestran en la tabla 1.

Fuente de información	Número total de referencias o documentos encontrados
PubMed	752
Embase	117
Cochrane Library	7
CRD	16
BVS	51
Sitios web de Sociedades Científicas y Asociaciones Médicas y sitios web generadores o almacenadores de GPC	8
Teseo y Opengrey	7
<b>TOTAL</b>	<b>958</b>

BVS=Biblioteca Virtual en Salud, CRD=Centre for Review and Dissemination, GPC=Guías de Práctica Clínica.

El proceso de selección de estudios para este informe se muestra en la figura 1 del anexo III.

Del número total inicial de 958 referencias localizadas en las diferentes búsquedas se descartaron 74 por estar duplicadas, bien por ser referencias repetidas en la misma base de datos o porque ya se habían recuperado previamente en otra fuente de información. A continuación, la lectura del título y abstract de las 884 referencias restantes permitió descartar 772, que se clasificaron como no incluidas; de ellas, 82 por tratarse de estudios sobre aspectos técnicos o de experimentación en animales, 139 por no tener relación alguna con las tecnologías en estudio, 6 artículos se referían a criopreservación de semen, 50 eran cartas al director, editoriales o comentarios sin datos de pacientes, 20 se referían a criopreservación de embriones u otras técnicas de PF, 37 incluían únicamente pacientes no oncológicas, 62 trataban aspectos organizativos, 31 aspectos legales/sociales, 52 artículos sobre percepciones de pacientes y profesionales y 69 artículos de criopreservación de tejido ovárico, porque no cumplían los criterios de inclusión, además de 225 revisiones.

Las 112 referencias potencialmente elegibles fueron recuperadas a texto completo. Su lectura llevó a excluir 67 artículos, cuyas referencias bibliográficas y motivo de exclusión se presentan en la tabla 3 del anexo IV. Los restantes 45 artículos fueron incluidos en este informe. De ellos, 10 eran artículos primarios de pacientes oncológicas a quienes se les realizó criopreservación de ovocitos; 5 revisiones sistemáticas o meta-análisis se incluyeron en la revisión sumaria para valorar la efectividad de la criopreservación de tejido ovárico; 17 estudios sobre percepciones de pacientes y/o profesionales de los cuales 8 eran revisiones y 9 eran artículos primarios de opinión, bien cualitativos o de encuesta; y, finalmente, 13 guías de práctica clínica o documentos con las recomendaciones de diferentes Asociaciones de profesionales relacionados y/o Sociedades Científicas fueron incluidos y analizados en el apartado correspondiente en este informe.

## 4.2. Resultados clínicos de efectividad y seguridad de la criopreservación de ovocitos

Se analizaron los 10 artículos<sup>36, 49, 55, 81, 105-110</sup>, que cumplían los criterios de inclusión. Los principales datos y resultados de estos artículos se han extraído en las tablas 4, 5 y 6 del anexo V.

Ocho estudios fueron publicados como artículos originales<sup>36, 49, 55, 81, 106, 107, 109, 110</sup>, uno es una revisión de la literatura<sup>108</sup> que, además, presenta el caso de una paciente, y el último es una carta al editor<sup>105</sup>. La mayoría de ellos (7 artículos) son *case reports*<sup>36, 49, 55, 105, 107, 108, 109</sup> mientras que los otros 3 estudios son series de casos<sup>81, 106, 110</sup>, y dos de estas series son estudios multicéntricos<sup>81, 110</sup>. Ninguno de los estudios incluidos era un ensayo clínico. Dos artículos<sup>55, 108</sup> incluían pacientes con cáncer de ovario, en cuatro artículos<sup>36, 49, 105, 107</sup> las pacientes presentaban algún tipo de tumor hematológico, 1 artículo<sup>109</sup> se refería a una paciente con cáncer de mama y las series de casos incluían pacientes con tumores de diversos tipos, tanto sólidos (especialmente cáncer de mama) como hematológicos. Se informa de un total de 534 pacientes que se sometieron a la criopreservación de ovocitos. Sólo 32 pacientes solicitaron la descongelación de sus ovocitos. En el momento de la extracción de ovocitos, las pacientes tenían una edad que oscilaba entre los 22 y los 38 años. Sólo en 4 trabajos se menciona cómo valoraron la reserva ovárica de las pacientes, bien mediante recuento de folículos ováricos bien por determinación hormonal incluyendo la AMH. En nueve estudios se describe el protocolo de estimulación ovárica empleado, que se realizó con antagonistas de GnRH en 6 estudios, y en 3 de ellos se utilizó el letrozole como inhibidor de aromataza en las pacientes con tumores hormono-dependientes. La inducción de la ovulación en 4 de estos 6 estudios se realizó con agonistas de GnRH, en uno

se administró hCG y en el sexto se usaron ambos fármacos. En 2 estudios se utilizaron protocolos de agonistas de GnRH: en uno siguieron un protocolo ultralargo y en el otro un protocolo corto. En ambos casos la inducción de la ovulación se realizó con hCG. Las dosis administradas de los distintos fármacos fueron diferentes entre estudios. Druckenmiller y cols<sup>106</sup> reportaron un tiempo mediano de estimulación ovárica de 10 días (IQR: 9-12); Martínez y cols<sup>81</sup>, un tiempo medio de  $8,6 \pm 3,2$  días. Por el contrario, en el estudio de Fadini y cols<sup>55</sup>, la paciente no fue sometida a la COS sino que se realizó la extracción ovocitos inmaduros de la superficie ovárica durante la intervención quirúrgica del ovario contralateral afectado por un adenocarcinoma. En este estudio, se extrajeron 3 ovocitos en fase de complejo cúmulo-ovocito y fueron posteriormente madurados por un proceso de IVM. Perrin y cols<sup>105</sup> también mencionaron en su artículo que uno de los 4 ovocitos extraídos a la paciente fue madurado por IVM antes de ser criopreservado junto a los otros 3 ovocitos extraídos en metafase II.

El número total de ovocitos criopreservados informados fue 232. Todos ellos en metafase II. La vitrificación fue el método empleado en 8 estudios; en el de Tsai y cols<sup>107</sup> realizaron congelación lenta y Druckenmiller y cols<sup>106</sup> aplicaron la congelación lenta en los ovocitos extraídos antes del 2011 y a partir de esta fecha, en todos realizaron vitrificación. Los métodos de vitrificación utilizados fueron cerrados (CryoTip®) en 3 estudios, abiertos (Cryotop®) en otros 3 y en los 3 restantes no se mencionaba este dato. El tiempo de almacenamiento de los ovocitos congelados osciló entre 8 y 109 meses.

Se descongelaron al menos 137 ovocitos. Sólo los estudios de Druckenmiller y cols<sup>106</sup> y Martínez y cols<sup>81</sup> proporcionaron porcentajes de supervivencia de los ovocitos descongelados, que fueron del 86% y 92,3%, respectivamente; de fertilización, del 72% y 76,7%, respectivamente; y de implantación, del 27% y 31,8%, respectivamente. Del resto de estudios, 57 ovocitos sobrevivieron, según los datos proporcionados. Se fertilizaron, por ICSI, 42 ovocitos y se transfirieron 49 embriones mientras que otros 15 embriones fueron congelados.

El trabajo de Martínez y cols<sup>81</sup> también informó sobre el porcentaje de embarazos clínicos (6 en 11 pacientes, es decir, un 54,5%) y de embarazos en curso (4 gestaciones en 11 pacientes, es decir, un 36,4%). En el estudio de García-Velasco y cols<sup>110</sup> el porcentaje de embarazos clínicos fue del 25% (1 de 4 pacientes).

El tiempo de gestación en el caso de los nacidos vivos osciló entre las 35 y 40 semanas. La gestación de la única paciente incluida en el estudio de Fadini y cols<sup>55</sup> duró sólo 13 días. En el estudio de Druckenmiller y cols<sup>106</sup> 3 pacientes recurrieron a la gestación subrogada; sólo una de ellas tuvo un niño vivo (no se informa sobre su sexo).

En 7 de las gestaciones que terminaron en nacido vivo no se presentó ninguna complicación; en una embarazada se produjo una preeclampsia severa<sup>49</sup> y dos<sup>81,105</sup> presentaron hipertensión arterial asociada a la gestación. Doshida y cols<sup>36</sup> no hicieron mención alguna sobre si se produjeron o no complicaciones durante la gestación.

El número total de nacidos vivos fue 16 de 15 mujeres; 5 nacieron por parto vaginal, 5 por cesárea y en el resto de casos no se menciona este dato. Se informa sobre 6 abortos, un embarazo bioquímico, un embarazo ectópico (que se resolvió mediante resección en cuña) y en dos pacientes se detectaron dos sacos gestacionales sin signos de viabilidad.

De los nacidos vivos, hubo una pareja de gemelos. Fueron 4 niñas y 5 niños; del resto, no se aporta este dato. No se produjeron malformaciones en ninguno de los nacidos vivos. Dos de ellos presentaron un bajo peso (<2.500 g) al nacimiento, uno de los gemelos tenía muy bajo peso (<1.500 g) y los demás nacieron con un peso dentro del rango de la normalidad.

Los tres estudios con series de casos incluidos en este informe han sido valorados como de baja calidad metodológica y de limitada evidencia con la escala de valoración de la evidencia para series de casos propuesta el IHE.

### 4.3. Resultados clínicos de efectividad y seguridad de la criopreservación de tejido ovárico

En este apartado se presentan los resultados clínicos de la criopreservación de tejido ovárico publicados en las revisiones sistemáticas<sup>22,43</sup> (n=2), meta-análisis<sup>111</sup> (n=1) y revisiones narrativas<sup>46,112</sup> (n=2) más relevantes de los años 2016 y 2017. Estos artículos se exponen a continuación, de acuerdo a su fecha de publicación.

El meta-análisis de **Pacheco y Oktay**<sup>111</sup> tenía como objetivo estudiar la efectividad del OTT autólogo como método para la PF y la restauración de la función endocrina ovárica con tejido previamente crioconservado. También se incluyó una puesta al día de esta tecnología, valorando tanto su efectividad como seguridad. En este estudio se lleva a cabo una revisión de la literatura publicada en inglés, desde 1999 hasta el 1 de octubre de 2016 y recuperada de PubMed, Embase y Cochrane Library. Fueron seleccionados 19 estudios originales o revisiones con datos originales, y de ellos sólo 10 presentaron suficientes datos para poder realizar una síntesis cuantitativa. Es preciso resaltar que 6 de estos 10 estudios incluían mujeres con enfermedades benignas y malignas, y los resultados se muestran globalmente, por lo que no ha sido posible diferenciar los datos procedentes de las mujeres con diagnósticos previos de malignidad.

Como medidas de resultado de efectividad y PF se consideraron las tasas acumuladas de embarazos clínicos, tasa de nacimientos de niños vivos y de embarazo en curso. La tasa de PF se calculó como el porcentaje de mujeres que tuvieron al menos un nacido vivo o un embarazo curso después del OTT. Otra variable de resultado fue la recuperación de la función ovárica, definida como tal si tras un mínimo seguimiento de 4 meses se daba alguna de las siguientes situaciones: 1) reanudación de los ciclos menstruales al menos durante 6 meses, 2) crecimiento folicular ovárico observado mediante ecografía y 3) embarazo.

En estos estudios se identificaron 309 OTT realizados después de la OTC en 255 pacientes (246 recibieron OTT para restaurar la fertilidad y 9 para restaurar sólo la función endocrina). Cuarenta y cinco pacientes recibieron trasplantes repetidos del mismo tejido criopreservado. Veintidós pacientes habían recibido QT previa a la criopreservación de tejido ovárico, incluyendo 5 mujeres que habían sido tratadas con agentes alquilantes. De los casos en que los que se especificó el motivo de la PF, las indicaciones de OTC incluyeron malignidad en el 78% y una condición no maligna en el resto. Estas pacientes iban a ser sometidas a alguno de estos tratamientos: QT, radiación pélvica, trasplante de células madre hematopoyéticas o cirugía de esterilización. La edad media de las mujeres en el momento de la extracción del tejido ovárico fue significativamente inferior (27,1 años vs 31,0 años;  $p=0,001$ ) en aquellas en las que se consiguió gestación. La edad media de las madres en el momento del parto fue de 30,4 ( $\pm 4,2$ ) años.

Se detectaron diferencias en cuanto a la cantidad de tejido ovárico criopreservado y trasplantado, ya que en 4 pacientes se realizó ooforectomía bilateral, en 69 se congeló un ovario entero y en 106, sólo fragmentos de corteza ovárica. Todos los OTT que resultaron en nacidos vivos procedían de tejido ovárico criopreservado por el procedimiento de la congelación lenta. También se detectaron diferencias en cuanto al tipo de trasplante, incluso algunos cirujanos realizaron el trasplante en dos pasos con el fin de incrementar la revascularización en el sitio del injerto. De los 267 casos en los que se describió la técnica quirúrgica para OTT, 195 se realizaron laparoscópicamente (3 de ellos con asistencia robótica) y 72 mediante laparotomía. La definición de trasplante heterotópico vs ortotópico varió entre los estudios, pero los autores de este meta-análisis consideraron ortotópicos aquellos situados en la pelvis y con posibilidad potencial de restablecer la concepción espontánea, siendo el resto heterotópicos. De los 228 OTT para los que se describió el sitio de implantación del injerto, 195 se realizaron exclusivamente en un sitio ortotópico y 3 en un sitio heterotópico, mientras que en los restantes 30 casos se combinaron ambos sitios. Los heterotópicos se realizaron en tejido subcutáneo de antebrazo o abdomen y en el espacio retroperitoneal por debajo de la pared abdominal.

La tasa acumulada de embarazos clínicos sólo se pudo calcular para 7 estudios y fue del 57,5% (69/120); la tasa acumulada de nacidos vivos y embarazos en curso se calculó con datos de sólo 8 estudios y fue del 37,7% (65/172); la tasa de PF se pudo calcular en 9 estudios y resultó del 28,4% (49/172) y la tasa de recuperación de la función endocrina fue del 63,9% (55/86), calculada con los datos de 7 estudios.

La media de longevidad de los injertos ováricos desde el momento del trasplante fue de 26,9 meses (rango: 4-144 meses).

Los resultados fueron 84 bebés nacidos y 8 embarazos en curso. Ocho mujeres tuvieron 2 o más bebés. Si bien los detalles no estaban disponibles en la mayoría de los casos, no se informó de la presencia de anomalías en ninguno de los bebés nacidos, salvo un niño con artrogriposis<sup>113</sup>. Todos los nacidos vivos son de fecha posterior al 2010, lo cual reflejaría el avance reciente en la tecnología. El método de concepción se especificó en un total de 77 nacidos vivos y embarazos en curso, de los cuales el 37,6% fue mediante RA y el 62,4% restante por concepción espontánea.

Un argumento a favor de mantener este método como experimental es que no se dispone de datos suficientes sobre su seguridad. Para mujeres con linfoma, parece que el riesgo de reintroducir células malignas sería muy bajo; en pacientes con cáncer de mama el riesgo sería bajo-intermedio. En este meta-análisis, los autores consideran que el OTT tiene un buen perfil de seguridad. Recomiendan la evaluación preoperatoria de muestras del tejido ovárico para reducir el riesgo de reintroducción de células tumorales mediante técnicas de estudio histológico y molecular, aunque hasta el momento no existen estudios prospectivos en los que se haya constatado el rendimiento diagnóstico de las mismas. Dado que en la criopreservación de tejido ovárico lo que se preservan son folículos primordiales que tienen un tamaño mucho menor y son menos diferenciados que los ovocitos en MII, se puede presuponer que el riesgo de daño genómico sea improbable pues con la criopreservación de ovocitos, que ya no se considera experimental, el riesgo detectado es muy bajo.

Entre las limitaciones descritas por los autores de este meta-análisis, caben señalar la variabilidad entre los distintos estudios incluidos en la población considerada, las diferencias en las técnicas de criopreservación y en las técnicas quirúrgicas, la variabilidad en la duración del injerto y la infra-notificación de datos en los estudios primarios. Por ejemplo, en el tiempo medio de longevidad de los injertos pueden influir muchos factores como la edad de la paciente en el momento de extraer el tejido ovárico, si la paciente había sido o no tratada con QT, la técnica del trasplante o la cantidad de tejido extraído y trasplantado, aunque quizás el factor determinante sea la isquemia post-trasplante. La tasa de éxito resultante ha sido del 67% para aquellos casos de OTT en los que se conocía el denominador (número total

de mujeres a las que se realiza el OTT) pero los autores señalan que no es posible descartar la infranotificación de datos primarios en los casos fallidos.

No obstante, a pesar de estas limitaciones, las tasas de éxito alcanzadas permitirían, en opinión de los autores, considerar al OTT como un procedimiento más entre los establecidos para preservar la fertilidad.

En la revisión sistemática de **Ladanyi**<sup>22</sup> publicada en 2017, sobre criopreservación de tejido ovárico, incluía a mujeres con diferentes patologías, no sólo oncológicas. Los autores señalan los numerosos avances tecnológicos que se están desarrollando e implementando y que contribuirán a que este procedimiento de PF pueda dejar de ser considerada como experimental. Entre estos avances destacan la utilización cada vez más extendida de la vitrificación frente a la congelación lenta; también, los nuevos métodos en la IVM y en el cultivo *in vitro* de los folículos primordiales, incluso la posibilidad de realizar activación *in vitro* (IVA); las mejoras en las técnicas quirúrgicas para realizar el trasplante garantizando el mínimo daño vascular al tejido injertado, o el uso de ovario artificial con determinadas sustancias que promuevan la neo-angiogénesis y la supervivencia de los folículos; las nuevas investigaciones en la congelación del ovario entero y posterior auto-trasplante, con nuevos agentes crioprotectores o en proporciones más adecuadas que eviten el daño celular; la aspiración *ex vivo* de los folículos, frente a la *in vivo*, de folículos inmaduros que después sean sometidos a IVM; y la identificación de factores de riesgo implicados en la isquemia tisular y pérdida folicular cuya prevención contribuiría a prolongar la función ovárica a largo plazo.

Además, en esta revisión se reconoce que de los casos publicados de niños nacidos tras OTT, muchas madres no habían sido sometidas a ooforectomía bilateral de modo que no es posible descartar por completo que el folículo procediera del ovario no extirpado y no del tejido trasplantado. Esta misma limitación ha sido reconocida en otros estudios<sup>46</sup>. Por otro lado, Ladanyi respalda en su revisión sistemática la propuesta de diversos autores<sup>26,114</sup> sobre la importancia de utilizar registros clínicos como recurso fundamental para la investigación en esta tecnología.

Aunque en esta revisión se menciona la vitrificación como potencial avance tecnológico para preservación de tejido ovárico, hasta el momento la congelación lenta es el procedimiento más frecuentemente empleado<sup>22,46</sup> y no existen datos concluyentes de que la vitrificación tuviera una efectividad mayor que la congelación lenta, a diferencia de la criopreservación para ovocitos en los que sí está confirmada la superioridad de la vitrificación. De hecho, en el meta-análisis realizado por Zhou y cols<sup>115</sup>, la OR agregada mostraba que no existían diferencias en el número de folículos primordiales intactos en las muestras de tejido ovárico criopreservado mediante un método u otro. Parece que en la criopreservación de tejido ovárico influirían muchos

factores como los agentes crioprotectores, el tamaño de los fragmentos y la velocidad de enfriamiento. Aunque la principal medida de resultado en este estudio fue el número de folículos primordiales intactos, la presencia de un mayor número de estos folículos intactos no implicaría siempre mejores resultados en términos de gestación, es decir, que no siempre es indicativo de crecimiento, maduración y fertilización.

Recientemente, el trabajo de **Jensen y cols**<sup>46</sup> revisa los estudios publicados en PubMed que informen sobre niños nacidos después de OTC y OTT, centrándose en los resultados perinatales de los niños nacidos. Se reconoce la imposibilidad para conocer el número exacto de niños nacidos en el mundo con esta tecnología porque muchos artículos no aportan suficientes datos ni resultados perinatales. Este trabajo se centra en 40 casos de niños sanos, 31 niños (de 25 madres) de estudios previamente publicados y otros 9 niños (de 7 madres) del programa danés aún sin publicar. De las 32 madres, 20 padecían algún proceso oncológico que motivó la OTC mientras que en el resto el motivo fue que iban a ser sometidas a tratamiento gonadotóxico por diversas patologías benignas.

En el mencionado programa danés, se espera un año desde el trasplante y en el caso de que la mujer no se quede embarazada se procede a utilizar alguna TRA. Se da este margen de un año porque se calculan unos 6 meses hasta que el tejido trasplantado recupera su función y otros 6 meses para conseguir la gestación. Tras el trasplante, 17 mujeres quedaron embarazadas sin necesidad de recurrir a la IVF, 19 lograron quedar gestantes tras IVF y 1 tras inseminación intrauterina. Todos los casos de gemelos nacieron tras IVF. En cuanto a la edad a la que realizar la extracción y criopreservación de tejido ovárico, algunos centros consideran los 30 años como límite máximo, pero en el estudio danés la edad media de las madres que habían congelado tejido ovárico fue de 32 años (rango de 23,5-33,7 años), si bien no utilizan esta técnica en mujeres de más de 35 años.

En ninguno de los estudios incluidos en esta revisión de Jensen y cols se habían descrito complicaciones maternas importantes durante la gestación ni esas complicaciones se presentaron con una frecuencia mayor que en otras gestaciones. De las 32 madres, una presentó insuficiencia cervical, otra preeclampsia, una tercera presentó ambas complicaciones y otra desarrolló el síndrome HELLP (una variante de preeclampsia con hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y bajo recuento plaquetario).

Tampoco se produjeron alteraciones en el peso ni anomalías congénitas en los niños nacidos a partir de la criopreservación y autotrasplante del tejido ovárico. La gestación fue a término en la mayoría de los casos. En cuanto al tipo de parto, 13 fueron por vía vaginal (incluyendo uno de los partos gemelares), 17 por cesárea (incluyendo dos de los tres gemelares) y en 7 casos no se especificó este dato. Los autores reconocen que no se

dispone de resultados de aquellos casos de mujeres que no han conseguido el embarazo. No obstante, consideran que los buenos resultados publicados sobre los nacidos vivos mediante esta tecnología están facilitando que su uso se esté expandiendo en la práctica clínica, aunque en el momento actual aún sea una tecnología experimental.

**Donnez y cols**<sup>112</sup> reconocen que la OTC sería la única opción para preservar la fertilidad en niñas prepuberales y en mujeres en quienes no sea factible retrasar el inicio del tratamiento oncológico. Los autores consideran esencial la correcta selección de las pacientes candidatas, que se debe ajustar estrictamente a los siguientes criterios (*Edinburgh selection criteria*): edad inferior a los 35-40 años, probabilidad de supervivencia de su proceso tumoral superior a 5 años, riesgo de POF superior a un 50%, ausencia de riesgo de reintroducir células malignas y serología negativa para enfermedades de transmisión sanguínea. Y en el caso de tratarse de niñas, insisten en que es imprescindible el consentimiento informado por parte de los padres o tutores legales.

La OTC estaría contraindicada en pacientes con tumores malignos ováricos o de otro origen que metastaticen en ovario. Para aquellas mujeres en las que exista riesgo de reimplantar células tumorales, como pacientes con leucemia, los autores proponen el uso de ovario artificial o la obtención de folículos primordiales aislados, libres de células tumorales, su posterior IVM o su trasplante al ovario nativo restante para producir ovocitos viables en MII.

Destacan como principales ventajas de la OTC que no supone ningún retraso en el inicio del tratamiento oncológico y que no requiere estimulación ovárica.

Como resultados finales se consideran la tasa de embarazo y la de nacimientos de niños vivos. Otro parámetro a evaluar es el tiempo que permanece funcional el injerto. La efectividad del implante de tejido ovárico se determina a través del análisis hormonal (elevación de estrógenos y descenso de la FSH), la reaparición del ciclo menstrual y por la presencia de desarrollo folicular en ecografía, todo ello indicativo de recuperación de la función ovárica. En más del 95% de mujeres se describió la recuperación la función ovárica<sup>112</sup>. Esta puede durar entre 4-5 años, aunque estos mismos autores ya habían descrito algunos casos en los que había llegado a mantenerse hasta 7 años<sup>45</sup>.

Estos autores consideran que existe suficiente evidencia para que la criopreservación de tejido ovárico deje de ser considerada como experimental. Algunas de las series de pacientes que recogen estos autores, mencionan tasas de embarazo de entre el 29% y 41%, y tasas de niños vivos del 23% y 36%. Cuestionan la efectividad del trasplante heterotópico pues sólo se ha publicado un embarazo en una mujer a quien se le practicó este tipo de tras-

plante. En cuanto a la técnica de congelación, los autores destacan que para la criopreservación de tejido ovárico no es evidente que la vitrificación sea superior a la congelación lenta. Además, señalan la importancia de administrar de forma local en el momento del trasplante sustancias que favorezcan la revascularización del tejido como factores angiogénicos y antiapoptóticos. También recomiendan que en mujeres postpuberales con cáncer se realicen los dos procedimientos, tanto la vitrificación de ovocitos como la criopreservación del tejido ovárico pues la combinación de ambos permitiría tasas de nacimientos de entre el 50-60%.

En el año 2016, **Salama y cols**<sup>43</sup> publicaron una revisión sistemática de la literatura publicada en PubMed, en inglés, durante los últimos 15 años, con el fin de explorar las opciones más actuales para preservar la fertilidad en niñas prepuberales con cáncer. Los autores señalan el riesgo significativo de pérdida de la capacidad reproductiva tras tratamiento oncológico pues a estas edades los tumores más frecuentes (leucemias, tumores del sistema nervioso central y linfomas) requieren, generalmente, agentes alquilantes, RT craneal o irradiación corporal total. Incluyeron 162 artículos a texto completo. La primera opción para preservar la fertilidad sería la congelación de tejido ovárico y posterior autotrasplante; en segundo lugar, la IVM; y, en tercer lugar, las técnicas para proteger el ovario (ooforopexia y análogos de GnRH). Reconocen los autores que ofrecer estas técnicas de PF a niñas prepuberales con cáncer constituye todavía un gran reto en la práctica clínica, especialmente porque son técnicas todavía experimentales y porque el número de resultados hasta el momento es muy limitado. Consideran que se trata de una situación en que la comunicación entre profesionales, padres y niñas es de la máxima relevancia, y donde resulta muy importante tener en cuenta los aspectos éticos.

#### 4.4. Estudios sobre percepciones de pacientes y profesionales

En las últimas décadas ha habido un reconocimiento creciente del papel activo de los pacientes, y se han promovido diversas propuestas sobre la atención centrada en el paciente y un modelo compartido de toma de decisiones como referentes de la calidad de atención a la salud<sup>116</sup>.

En este apartado se describe la literatura más relevante sobre las perspectivas de las mujeres con cáncer y los/as profesionales de la salud, y se sintetizan los resultados de mayor interés de revisiones e investigaciones con diseños cualitativos, mixtos o de encuesta, procedentes de múltiples contextos sociales y culturales y de diversos sistemas de aseguramiento y prestación de servicios de salud.

## a. Percepciones de las pacientes

Algunas revisiones narrativas informan sobre resultados de estudios con poblaciones de hombres y mujeres, y describen de forma general las experiencias personales frente al diagnóstico de cáncer, las percepciones sobre la fertilidad futura y las barreras para recibir servicios de PF, entre otras, la urgencia de iniciar tratamiento oncológico, las limitaciones de tiempo o la insuficiente información<sup>117</sup>. Entre las características más comunes relacionadas con la falta de información hay que señalar el hecho de ser mujer y el tener una edad de 35 años o más<sup>118</sup>.

La revisión narrativa de Jones y cols<sup>119</sup>, publicada en 2017, examina 46 estudios que responden a los factores que obstaculizan el proceso de toma de decisiones de mujeres en edad reproductiva, afectadas de cualquier tipo de cáncer, en cuanto al tratamiento de PF. Una parte de las barreras se relacionaron con los servicios de salud:

- La mayoría de las investigaciones menciona la falta de provisión de información o bien que esta no se recibe en el tiempo adecuado, y también la insatisfacción en la relación médico - paciente en la consulta. Parece ser que las opciones de PF no se discutieron o no se explicaron suficientemente.
- La no derivación o derivación tardía a un servicio o centro especializado de fertilidad por la situación personal de la mujer (tener o no más hijos, y/o pareja), y la priorización del tratamiento oncológico por parte de los profesionales.
- Las preocupaciones económicas fueron otra barrera en la toma de decisiones de la PF, sobre todo en aquellos contextos donde el tratamiento no está cubierto por el seguro.

Además, se refirieron un conjunto de preocupaciones personales que dificultan la decisión de la PF:

- Los temores a los riesgos percibidos en la PF, motivados por el retraso del tratamiento oncológico, el agravamiento en el caso de un cáncer hormonal que podría elevar la probabilidad de recurrencia, y las consecuencias potenciales en el embarazo y el estado de salud del futuro niño/a.
- La situación personal de las mujeres, tanto el tener o no pareja como el hecho de haber tenido o no más hijos.
- El dilema de priorizar entre el tratamiento oncológico para maximizar la posibilidad de supervivencia y el tratamiento de la PF. El impacto emocional de la elección entre ambos tratamientos, y las con-

secuencias asociadas, parece obstaculizar la decisión de la PF. Para algunas mujeres el diagnóstico inicial de cáncer tuvo un gran impacto psicosocial, y la decisión de elegir entre ambos tratamientos se describió como un “doble trauma”, lo que Hershberger<sup>120</sup> describe como “doble riesgo” o la tensión entre la necesidad de sobrevivir al cáncer (y el miedo a la recurrencia) y las opciones para la futura maternidad biológica. Este estudio primario, incluido en la revisión, se basa en 27 entrevistas a mujeres de 18-42 años diagnosticadas de cáncer (predominantemente, cáncer de mama) y elegibles para PF. Estas mujeres informan que el esfuerzo personal y la energía física y mental necesaria para participar en el tratamiento de la PF está más allá de su capacidad. El apoyo o asesoramiento de los principales socios en la decisión (por ejemplo, las parejas, los padres, los profesionales, etc.) es muy importante.

La revisión de Jones y cols<sup>119</sup> refuerza la necesidad de una prestación de información específica, tanto en el momento de comunicar el diagnóstico y el tratamiento oncológico, y una consulta de fertilidad para preparar y apoyar a las mujeres, garantizando así una planificación y derivación a un servicio de asesoramiento.

El estudio cualitativo de Benedict y cols<sup>121</sup>, sobre una muestra de 43 adultos/as jóvenes sobrevivientes de cáncer en la adolescencia (25 mujeres y 18 hombres), sintetiza los resultados en tres categorías: a) las preocupaciones de la fertilidad centradas en las reacciones de la pareja o futura pareja y los riesgos de la salud (por ejemplo, la preocupación por si los cuerpos eran fuertes para un embarazo y el riesgo potencial de recurrencia del cáncer), b) las emociones de angustia, enojo, etc. (especialmente en las mujeres, muy relacionado con una mayor presión social de la enfermedad), y c) las estrategias para manejar las preocupaciones (por ejemplo, aceptación de una vida futura sin hijos).

El estudio alemán de Richter y cols<sup>122</sup> recoge la opinión de 30 pacientes jóvenes con cáncer de 21-43 años de edad. Los resultados de las entrevistas refieren la necesidad de mejorar ciertos aspectos: el tema de la fertilidad no siempre se planteó antes del inicio del tratamiento oncológico, la carga que supone preguntar al personal profesional cómo el tratamiento afectaría a la fertilidad, la falta de información sobre los efectos secundarios de los tratamientos y la cooperación interdisciplinaria entre enfermería, oncología y especialistas en reproducción.

El estudio etnográfico de Marcia C. Inhorn<sup>123</sup> (2017) plantea la idea de que las mujeres que son candidatas a la congelación de óvulos se enfrentan a menudo a un doble riesgo, uno, de pérdida de la fertilidad y otro, de muerte potencial. En este trabajo participaron 45 mujeres (35 mujeres tenían diag-

nóstico de cáncer, de las cuales 23 eran estadounidenses y 12 israelíes) que habían completado al menos un ciclo de congelación de óvulos, antes de comenzar el tratamiento de QT. La mayoría son jóvenes y sin historia familiar de cáncer.

Las mujeres expresaron sorpresa y angustia por el inesperado diagnóstico de cáncer, y por la información sobre la pérdida potencial de su fertilidad debida a los efectos secundarios del tratamiento oncológico. También comunicaron ideas de gratitud por la existencia de las nuevas tecnologías de PF, y de esperanza en un futuro mejor, sin padecer cáncer y con la posible recuperación de la maternidad biológica. Aunque esperaban tener una vida futura, muchas de ellas se enfrentaron con el temor a un diagnóstico mortal, y finalmente algunas recibieron un mal pronóstico. En ese momento, las mujeres que habían emprendido la congelación de óvulos, y sus familias tuvieron que trabajar el entendimiento sobre cuestiones de la vida y la muerte. La autora concluye que la congelación de los óvulos es una nueva tecnología de esperanza, sin embargo, está situada frágilmente entre la vida y la muerte.

Las entrevistas cualitativas también mostraron las preocupaciones por algunos factores relacionados con la atención (información, coordinación e integración, accesibilidad, costo) y los factores personales (situación de las adolescentes, participación de las parejas o de la familia, decisiones de disposición de los ovocitos y apoyo emocional), ambas dimensiones de la atención centrada en el paciente<sup>124</sup>.

Algunos estudios de encuesta también han abordado los temas relacionados con el asesoramiento sobre la PF<sup>30,125</sup>. En el trabajo de Goldfarb y cols<sup>30</sup> (2016) participaron 60 mujeres en edad fértil, recién diagnosticadas de cáncer de mama, en su visita al Memorial Sloan Kettering Cancer Center en Nueva York. Solo el 9% de las mujeres encuestadas informaron haber recibido información sobre la PF antes de su primera consulta quirúrgica. En el trabajo de Von Wolff y cols<sup>125</sup> (2016), un prospectivo multicéntrico mediante encuesta en varios centros de la red FertiPROTEKT, una red sin ánimo de lucro en la que colaboraban 95 centros universitarios y no universitarios de 3 países de habla alemana (Alemania, Suiza y Austria) que ofrecen PF antes de someterse a tratamientos gonadotóxicos. En el estudio solo los centros que realizaron un alto número de sesiones de asesoría por año, reclutaron a las pacientes. Ciento cuarenta y cuatro mujeres, con una edad media de 30 años (rango: 17-43 años), respondieron al cuestionario antes de comenzar la terapia oncológica, o bien en el inicio o en la segunda consulta del asesoramiento. El asesoramiento sobre las técnicas de PF se valoró muy satisfactoriamente, independientemente de si las mujeres decidieron o no someterse a algún tratamiento, y del tipo de técnica específica. Además, un tercio de las mujeres expresa su negativa al tratamiento de la preservación.

Una serie de revisiones narrativas abordan además los temas claves para la población adolescente. El conflicto y el arrepentimiento pueden ser mayores para los padres y madres en el momento de tomar una decisión por su hijo/a sobre la fertilidad futura en un contexto de procedimientos experimentales, especialmente en población infantil<sup>126</sup>. Las limitadas opciones disponibles suponen un desafío en la toma de decisiones, a pesar de ello, la población adolescente y los padres/madres valoran positivamente la oportunidad de discutir las preocupaciones sobre la fertilidad y las opciones de preservación<sup>127</sup>. También se plantean diferencias de género, en el sentido de que las mujeres expresan la necesidad de mejoras en la información sobre la fertilidad y la situación compleja de decisión por el retraso significativo en el tratamiento del cáncer<sup>128</sup>.

Diferentes organizaciones profesionales han desarrollado guías de práctica clínica que apoyan y recomiendan discusiones sobre la fertilidad con las mujeres diagnosticadas de cáncer antes del inicio del tratamiento oncológico. Sin embargo, el hecho real de proporcionar un apoyo y educación a las pacientes sobre las opciones de PF es cuestionable<sup>129</sup>. La revisión de las autoras Goncalves y Quinn<sup>129</sup> (2016) aborda estos problemas en mujeres jóvenes diagnosticadas de cáncer de mama. Las autoras concluyen con las ideas de integrar la PF en la atención, la necesidad de contar con un equipo multidisciplinario, que pueda incluir a oncólogos, especialistas en fertilidad, embriólogos y profesionales de la salud mental, y la necesidad de desarrollar ayudas para la toma de decisiones.

## b. Percepciones de los/as profesionales

Una variedad de estudios han documentado obstáculos en la provisión de información y una inadecuada presentación de la información por parte de los/las profesionales de la salud. La revisión narrativa de Vindrola y cols<sup>130</sup> examina 14 estudios (16 artículos publicados hasta 2014) sobre las creencias, actitudes o prácticas de los profesionales (la mayor parte, oncólogos) que tratan a jóvenes diagnosticados de cáncer entre 16 y 24 años, respecto a los problemas de fertilidad. Existe una serie de limitaciones para iniciar la comunicación y discusión sobre la PF con los pacientes:

- Lagunas de conocimientos sobre las directrices existentes, los procedimientos de PF, los costes, los equipamientos y los especialistas, entre otros. Las opciones de PF para niñas y mujeres jóvenes eran menos conocidas.
- La incomodidad y sentido de vergüenza por introducir un tema que podría no ser apropiado para la edad del paciente.
- Un pronóstico negativo, un diagnóstico de VIH positivo, no disponibilidad de pago del tratamiento fueron también obstáculos.

- La angustia adicional de los padres y las preocupaciones éticas sobre el grado en el que deberían participar en las conversaciones de PF de pacientes jóvenes. Las opiniones de los padres podrían contradecir las de sus hijos/as.
- La falta de disponibilidad de recursos educativos adecuados para pacientes y familias.

El trabajo cualitativo de Hammarberg y cols<sup>131</sup> (2017) estudia a partir de 13 entrevistas, las percepciones de los/las profesionales de la salud (embriólogos, especialistas en fertilidad, andrólogos, consejeros y personal administrativo) que desarrollan su actividad en dos centros de IVF, en Melbourne y Monash, que prestan servicios de PF desde hace dos décadas y además almacenan material reproductivo, concluye:

- Necesidad de una buena comunicación entre especialistas en oncología y ART.
- Atención al paciente con suficiente antelación y provisión de información sobre las opciones disponibles que ayuden a decidir si procede o no realizar alguna técnica para preservar la fertilidad.
- Manejo cuidadoso de las expectativas de los pacientes debido a los resultados inciertos del tratamiento del cáncer y la PF.
- Necesidad de establecer protocolos y bases de datos que permitan la investigación mediante estudios de seguimiento y así acumular evidencia sobre los tipos de cáncer y tratamientos de PF, y los factores que influyen en el uso exitoso del material reproductivo almacenado.
- Recomendar mantener contacto con los pacientes cuyo material reproductivo es almacenado, a pesar de la dificultad que supone este objetivo.
- La oportunidad de generar evidencia a partir de los registros nacionales e internacionales de pacientes con diversos cánceres y tratamientos.

Otros estudios con datos primarios se han realizado en España y Japón. En España una encuesta realizada a 50 especialistas en oncología infantil y/o hematología valora los conocimientos y la práctica habitual en sus centros. El 76% (38/50) de los entrevistados opina no conocer ninguna guía sobre fertilidad en niños/as, adolescentes y/o adultos/as jóvenes con cáncer. El 78% informa conocer los efectos de la QT y RT sobre la fertilidad, mientras que un 32% necesitaría una actualización sobre este tema. En mujeres postpuberales, el 20% de los/las profesionales no aconsejan preservar, el 40% se inclina hacia la criopreservación de ovocitos, y el 36% aconseja criopreservación de tejido ovárico. En mujeres prepúberales, el 60% opina que no debe realizarse ninguna técnica<sup>132</sup>.

En Japón también se llevó a cabo una encuesta a 45 médicos (ginecólogos, incluidos 9 especialistas en fertilidad; oncólogos y cirujanos). Un 37,5% (9/24) del conjunto de oncólogos y cirujanos informaron derivar a sus pacientes a expertos en fertilidad. Se enumeraron ciertos problemas en relación a los pacientes: la ansiedad motivada por la idea de que la intervención alterara el pronóstico al retrasar el tratamiento del cáncer y la falta de comunicación entre oncólogos y especialistas en fertilidad. Casi todos los profesionales estuvieron de acuerdo en que se precisaba de un asesoramiento en fertilidad antes de la QT<sup>133</sup>.

## 5. Guías, documentos de consenso y recomendaciones de Sociedades Científicas

El objetivo de las guías clínicas sobre las técnicas de PF es ayudar a los profesionales implicados y a las pacientes a tomar las mejores decisiones sobre cuál es el procedimiento más adecuado según las necesidades particulares de cada paciente, valorando también los aspectos de seguridad y coste-efectividad en las niñas, adolescentes y mujeres que va a ser sometidas a tratamiento oncológico por si en un futuro desearan tener descendencia biológica.

Algunas de las guías y recomendaciones clínicas de mayor relevancia desarrolladas por Sociedades Científicas y otras organizaciones nacionales e internacionales de profesionales relacionados se resumen a continuación, ordenadas según fecha de publicación.

1) ASCO acaba de publicar en abril de 2018 una actualización de la guía sobre PF en pacientes con cáncer<sup>134</sup>. Para ello se realizó una revisión sistemática de la literatura y se incorporaron las siguientes actualizaciones en el caso de mujeres adultas respecto al documento de 2013:

Existe evidencia contradictoria para recomendar análogos de GnRH y otros métodos de supresión ovárica para la PF. Cuando los métodos de PF como la criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico no son factibles, y en el caso de mujeres jóvenes con cáncer de mama, se puede ofrecer análogos de GnRH a las pacientes con el objetivo de reducir la probabilidad de insuficiencia ovárica inducida por la QT. Sin embargo, los análogos de GnRH no se deben usar en lugar de los métodos antes mencionados de PF.

En relación a la criopreservación de tejido ovárico para trasplante futuro, no se requiere estimulación ovárica y puede realizarse de inmediato. Además, no requiere madurez sexual y, por lo tanto, puede ser el único método disponible en niñas prepuberales. Finalmente, este método también puede restaurar la función ovárica global. Sin embargo, se necesita más investigación para confirmar si es seguro en pacientes con leucemias. Según este documento, hasta el momento de su publicación, la criopreservación de tejido ovárico permanece experimental. Sin embargo, la publicación de nuevos datos podría impulsar la reconsideración de esta designación en el futuro (esta técnica ya se considera no experimental en algunos países, y su estado experimental está siendo evaluado en los Estados Unidos).

Previamente, en 2013, se había realizado una actualización de la guía sobre PF en pacientes con cáncer<sup>15</sup>. Las conclusiones no fueron muy diferentes a las de la anterior guía de 2006, salvo en dos conceptos. Por un lado, la criopreservación de ovocitos deja de ser considerada como experimental. Por otro lado, aumenta el perfil de los profesionales implicados en ofrecer el mejor consejo a las pacientes, de modo que no se refieren sólo a los oncólogos sino a diversos especialistas médicos: oncólogos, radioterapeutas oncológicos, urólogos, hematólogos, oncólogos pediátricos y cirujanos, además de personal de enfermería, trabajadores sociales, psicólogos y otros proveedores de cuidados de salud.

Para las pacientes con cáncer en riesgo de POF como consecuencia del tratamiento quimioterápico se aconsejaría la criopreservación de embriones o de ovocitos como primeras opciones para preservar la fertilidad, y en tercer lugar, proponen la criopreservación de tejido ovárico pero teniendo en cuenta que se considera una tecnología aún en experimentación. En este documento se aconseja el uso del inhibidor de la aromataasa, letrozole, para reducir los efectos adversos del incremento de estrógenos en pacientes con tumores de mama positivos a receptores estrogénicos. Además, se dice que el embarazo en estas mujeres no se asocia a un aumento del riesgo de recurrencia tumoral. Se insiste en esta guía en la importancia del consejo sobre la PF antes de iniciar el tratamiento oncológico, para informar sobre el potencial riesgo del mismo en la fertilidad, independientemente de la edad (en el caso de adolescentes y niñas, también informar a los padres), del tipo de tumor y el estado socioeconómico y familiar de la paciente.

2) También recientemente, con fecha de enero de 2018, Yasmin y cols<sup>21</sup> han publicado una guía que evalúa la evidencia de las diferentes técnicas de PF en mujeres. Esta guía va dirigida a profesionales de diferentes especialidades médicas, personal de enfermería y del ámbito de la psicología. Realizaron una búsqueda sistemática de la literatura en bases de datos online, y seleccionaron artículos publicados en revistas con revisión por pares, revisiones y guías, hasta septiembre de 2016 y únicamente en inglés. Como limitación principal a esta guía, los propios autores destacan la falta de ensayos randomizados y que las recomendaciones emitidas están basadas en estudios de cohortes, series de casos y pequeños ensayos no randomizados.

Se reconoce en esta guía que la criopreservación de ovocitos es una técnica efectiva que puede alcanzar tasas de éxito similares a aquellas que emplean ovocitos frescos. Utilizan la clasificación de niveles de evidencia y grado de recomendación del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (anexo VI). Es necesario que la COS sea segura y efectiva, para lo cual recomiendan el uso de antagonistas de GnRH frente a los

agonistas, porque acortan la duración del tratamiento y reducen el riesgo de SHO (grado de recomendación A), con agonistas de GnRH para inducir la maduración final de los ovocitos y la ovulación, en lugar de hCG, y así reducir el riesgo de SHO (grado de recomendación A). También recomiendan utilizar los protocolos de inicio aleatorio, el uso de dosis algo más altas de FSH en mujeres con cáncer dado que en ellas la respuesta es inferior y el uso de letrozole o clomifeno en mujeres con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos para reducir lo suficiente los niveles de estrógenos (grado de recomendación D).

En cuanto a la criopreservación de tejido ovárico, esta guía considera que puede ser una opción en pacientes postpuberales o cuando no se dispone de suficiente tiempo para realizar la COS (grado de recomendación C); también se podría considerar en prepuberales. Por otro lado, los autores recomiendan que tanto la criopreservación de tejido ovárico como la IVM se realicen únicamente en centros de reconocida experiencia.

3) Con fecha de 2017 fueron publicadas las recomendaciones<sup>135</sup> sobre PF de un grupo de expertos de la ISFP, ESHRE y ASRM reunidos en junio de 2015 y basadas en una revisión de la literatura publicada hasta la fecha de la reunión, y referida a indicaciones no clínicas y clínicas de la PF, incluyendo entre estas últimas, la patología oncológica pero también se refieren a otras no tumorales. También fueron añadidas al documento final otras publicaciones relevantes aparecidas posteriormente. Los autores reconocen la baja calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión pues no se encontraron estudios randomizados ni grandes estudios de cohortes por lo que, de acuerdo a la escala de la ESMO<sup>25</sup> (ver anexo VII), se asignó un nivel de evidencia de III o menor.

Destacan que las tasas de éxito de la criopreservación de ovocitos en metafase II se han incrementado en los últimos años, especialmente tras vitrificación, y que sería la técnica de elección en mujeres postpuberales. No obstante, reconocen la escasez de resultados en mujeres con cáncer. En cuanto a la criopreservación de tejido ovárico, los expertos señalan que la evidencia acumulada sobre restauración de la función ovárica y las gestaciones espontáneas tras trasplante ortotópico de tejido ovárico criopreservado, llevarían a respaldar que la técnica dejara de ser considerada como experimental en el futuro. Además, en esta guía se insiste en recomendar la puesta en marcha de registros internacionales para estudiar los resultados de la PF a corto y largo plazo.

4) NICE publicó una guía sobre PF en 2013, que fue actualizada en septiembre de 2017<sup>136</sup>. Respecto a mujeres con cáncer, esta guía aconseja que en el momento del diagnóstico se debe discutir el impacto del cáncer y su tratamiento sobre la fertilidad futura entre la persona y el equipo profesional. Cuando se decida ofrecer PF, se tendrán en cuenta los si-

guientes factores: diagnóstico, plan de tratamiento, resultado esperado del tratamiento de fertilidad posterior, pronóstico del tratamiento del cáncer y viabilidad del material almacenado y descongelado. Se recomienda ofrecer la criopreservación de ovocitos o de embriones a mujeres en edad reproductiva, incluyendo adolescentes y sin establecer ningún límite inferior de edad para preservar la fertilidad, pero siempre que se cumplan las siguientes condiciones: que la paciente esté bien de salud para someterse a la estimulación ovárica, que esta no suponga un empeoramiento del proceso tumoral y que se disponga de tiempo suficiente antes de comenzar el tratamiento oncológico. Como método, recomiendan la vitrificación frente a la congelación lenta. El almacenamiento de los ovocitos se podrá mantener durante un periodo inicial de 10 años, tal como recomienda la HFEA (*The Human Fertilisation and Embryology Authority*). En cuanto a la congelación de tejido ovárico en mujeres con cáncer de mama, los datos existentes son todavía insuficientes para respaldar su utilización y en todo caso, esta sólo podrá realizarse en el contexto de un ensayo clínico.

5) La guía del *National Comprehensive Cancer Network*<sup>®</sup> (NCCN, USA) v.2018<sup>137</sup> recomienda que aquellas adolescentes y mujeres jóvenes en riesgo por el tratamiento oncológico y que deseen preservar la fertilidad sean derivadas en las siguientes 24 horas del diagnóstico a los especialistas pertinentes, incluyendo profesionales en salud mental, para ayudar en la toma de las decisiones relacionadas con la PF.

6) Las últimas recomendaciones sobre PF de la ESMO fueron publicadas en 2016<sup>25</sup>. Se elaboraron a partir de una reunión de expertos en fertilidad, quienes respondieron a un total de diez preguntas de investigación, realizando una revisión de la literatura además de considerar su opinión como expertos y los resultados de datos propios aún no publicados. Como en otras guías clínicas antes mencionadas, en esta se aconseja dar toda la información posible sobre las diferentes opciones de PF a las pacientes antes de iniciar el tratamiento y cuanto antes, para poder transferirlas a los departamentos de fertilidad. Se insiste en este documento que el consejo en oncofertilidad debe ser individualizado, detallando los beneficios del tratamiento en cada paciente y el riesgo de infertilidad basado en factores concretos relacionados con la paciente y con el tratamiento como la edad, la reserva ovárica, el tipo de tumor, posibles comorbilidades, el tratamiento previsto y su dosis, etc. (nivel de evidencia V, grado de recomendación A; ver anexo VII). En ocasiones puede resultar complejo estimar el riesgo individual, pero se insiste en la necesidad de no sobreestimarlos y considerar la variabilidad de efecto y respuesta de cada paciente ante el mismo tratamiento. Por ejemplo, los expertos reconocen que pautas de QT que en principio se asocian a bajo riesgo de gonadotoxicidad como el

tratamiento con ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) en los HL pueden ocasionar una disminución de la reserva ovárica.

Igualmente, se propone el uso de gonadotropinas y letrozole o tamoxifeno para la estimulación ovárica (evidencia de nivel III por estar basada en estudios de cohortes prospectivas y B porque la evidencia sobre eficacia es fuerte o moderada aunque con limitado beneficio clínico). Tanto la criopreservación de embriones como la de ovocitos son consideradas como métodos establecidos mientras que la congelación de tejido ovárico se mantiene como procedimiento experimental.

Cuando existe riesgo de SHO los expertos recomiendan el uso de agonistas de GnRH (I, A) y en tumores hormono-sensibles, el uso de letrozole o tamoxifeno (III,B).

También se reconoce la importancia de tener en cuenta los propios deseos de la paciente así como la necesidad de mayor investigación en el ámbito de las preferencias de los pacientes. Por otro lado, destacan que es necesario un mayor esfuerzo por parte de los profesionales implicados de manera que exista una buena comunicación entre oncólogos y especialistas en fertilidad para que la paciente tenga la oportunidad de disponer de información completa y a tiempo.

La criopreservación de tejido ovárico, aunque aún experimental, sería la única opción en niñas prepuberales con cáncer candidatas a terapia gonadotóxica (III, A). Dado que el éxito de este procedimiento se basa fundamentalmente en la reserva ovárica, se desaconseja su uso en mujeres de más de 40 años o con reserva ovárica reducida. Tampoco sería conveniente utilizar este método de PF si existe alto riesgo de reintroducción de células tumorales (V, B). Resulta imprescindible realizar un examen detallado de la posible presencia de células malignas, tanto a nivel patológico como molecular, antes de realizar el injerto.

7) La guía clínica de la SEOM<sup>10</sup>, del 2016, sobre PF y reproducción en pacientes con cáncer, propuso que todas las pacientes en edad reproductiva diagnosticadas y tratadas de cáncer debían ser informadas sobre los efectos tóxicos en la fertilidad y sobre las opciones disponibles para preservarla. Aquellas pacientes que optaran por emplear alguna de las tecnologías debían ser derivadas a los especialistas pertinentes en RA en las siguientes 24 horas y si resultara necesario, a un profesional en salud mental que les ayudara con la toma de decisiones. La criopreservación de ovocitos se consideró la opción preferente cuando no era posible realizar criopreservación de embriones (nivel de evidencia IIA). El uso de análogos de GnRH se califica como controvertido, aunque podría ser una opción en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales y con receptores estrogénicos negativos si no es posible utilizar la criopreservación de ovocitos ni de embriones (nivel de evidencia IIB). Por el contrario, en

pacientes con otros tipos de tumores no se debería recomendar el uso de los análogos de GnRH (nivel de evidencia IIB).

Para niñas prepuberales, la SEOM recomienda que cualquier procedimiento que se vaya a realizar se haga tras el consentimiento y aprobación de los padres. La criopreservación de tejido ovárico se considera todavía un método experimental.

8) En 2015, Haddadi y cols<sup>138</sup> publicaron una revisión sistemática sobre las guías ya publicadas de mayor relevancia en PF en pacientes jóvenes con cáncer de mama. Esta población de pacientes jóvenes representa una pequeña proporción de las pacientes con cáncer de mama pero se trata de un grupo con unas características especiales y en las que el impacto psicosocial es marcado. Muchas de ellas van a recibir tratamiento hormonal durante 5 años, por lo que al menos durante este tiempo se verá retrasada la decisión de embarazo. La QT puede ocasionar una depleción folicular severa y cuando es necesario aplicar QT neoadyuvante, esta ocasiona pérdida de fertilidad y se reducen las opciones para su conservación. En todas estas pacientes se recomienda la PF en las que fueran a recibir QT u otros tratamientos que supusieran un alto riesgo de infertilidad, además de comenzar lo antes posible. Cualquier decisión debería ser bien informada, basada en las preferencias de la paciente y buscando el mayor beneficio clínico para la paciente, y teniendo en cuenta las consideraciones éticas y legales oportunas. Los autores localizaron siete guías sobre PF en pacientes con cáncer de mama, aunque ninguna específica para mujeres jóvenes, y reconocen la falta de una guía que aborde desde un enfoque multidisciplinar todos los aspectos clínicos, económicos, sociales y éticos.

9) El grupo de PF de la SEF publicó un documento de recomendaciones para la PF en pacientes con cáncer de mama<sup>16</sup>. Si el tratamiento oncológico se puede diferir, para mujeres adultas con pareja recomiendan la criopreservación de ovocitos/embriones y para mujeres adultas sin pareja, la criopreservación de ovocitos. Si no es posible diferir el tratamiento, la recomendación es realizar criopreservación de tejido ovárico. También esta es la recomendación para adolescentes y niñas.

Este documento, además, hace mención explícita a la PF en el caso concreto de portadoras de las mutaciones en los genes BRCA, en las que el riesgo de desarrollar cáncer de mama es de hasta un 80% y para las portadoras de mutaciones en el gen BCRA2, se añade un riesgo aumentado de cáncer de ovario. En general, en estas portadoras, la reserva ovárica está disminuida por lo que si requieren tratamiento quimioterápico, es más probable la afectación ovárica y en caso de someterse a COS para obtención de ovocitos, el número de ovocitos recuperados también será, probablemente, menor. La recomendación para pacientes con cáncer de mama y portadoras de estos genes es administrar letrozole y criopreser-

vación de ovocitos. Dado que en estas pacientes puede estar indicada la anexectomía bilateral, sería posible plantear la criopreservación de tejido ovárico y posterior obtención *ex vivo* de ovocitos para su IVM.

Si se trata de portadoras pero sin cáncer de mama, ante la posibilidad de anexectomía preventiva, se propone la PF mediante criopreservación de ovocitos realizando los ciclos que sean necesarios para obtener un número suficiente de ovocitos. Y en el caso de que se sometieran a dicha anexectomía, se podría plantear también congelar tejido ovárico.

10) El comité de Ética de la ASRM y SART<sup>139</sup> estudiaron la eficacia y seguridad de la criopreservación de ovocitos maduros, a través de una revisión de la literatura publicada en inglés, en Medline, hasta abril de 2012, incluyendo revisiones. Esta guía, publicada en 2013, ha sido secundada por el American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice<sup>140</sup>. En ella, la eficacia de la criopreservación de ovocitos se determinó mediante el porcentaje de embarazos clínicos y de nacidos vivos, comparando los resultados obtenidos con ovocitos frescos frente a ovocitos criopreservados. Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados seleccionados por los autores permitieron concluir que los resultados obtenidos utilizando ovocitos desvitrificados eran similares a los obtenidos con ovocitos frescos, aunque los estudios observacionales detectaron tasas de implantación y de gestación inferiores con ovocitos criopreservados. Se consideró que la criopreservación de ovocitos debía considerarse un método establecido y ya no experimental para la PF. En el caso concreto de pacientes que fueran a ser sometidas a tratamiento gonadotóxico por cáncer, en esta guía se recomienda para mujeres sin pareja o para las que la congelación de embriones supusiera un conflicto ético, moral o religioso antes del inicio del tratamiento oncológico y siempre tras consejo médico (con un nivel de evidencia B). Y aunque reconocieron la falta de resultados a largo plazo, destacan la ausencia de efectos adversos en el neonato. La congelación de tejido ovárico sólo la recomiendan en entornos de investigación. Además, se insiste en la necesidad de especificar una serie de instrucciones sobre la disposición de los ovocitos y tejido ovárico almacenado en caso de fallecimiento de la paciente o cualquier otra circunstancia.

11) SIGN, en 2013, actualizó una guía para el seguimiento a largo plazo de adolescentes supervivientes de cáncer<sup>141</sup>, que incluye multitud de aspectos, no sólo los referidos a la fertilidad. Aunque en la propia guía se dice que se considerará su revisión en un plazo de 3 años, hemos decidido incorporarla en este informe por estar aún vigente. Entre las recomendaciones emitidas en esta guía, en lo que se refiere a fertilidad, se dice que son necesarios estudios a largo plazo sobre seguridad y eficacia de las diferentes técnicas en pacientes jóvenes con cáncer. Consideran que

la única opción en niñas prepuberales es la criopreservación de tejido ovárico pero, que al tratarse de una técnica todavía experimental, sólo se podrá realizar en el entorno de ensayos clínicos. Aquellas pacientes con evidencia de alteración de la fertilidad y especialmente si existe alto riesgo de POF, deben ser referidas a un especialista en RA. Insisten en la importancia de que los profesionales informen a las mujeres supervivientes de cáncer en la infancia y transmitan que, si desean tener hijos, estos no tendrían un riesgo de anomalías congénitas superior al de la población no oncológica. Entre los profesionales que deben atender a estas pacientes, en esta guía se destaca que también deben incluirse a los especialistas que den apoyo psicológico.

12) En 2013, el grupo de PF de la SEF publicó un documento de recomendaciones para la PF en pacientes con enfermedad de Hodgkin<sup>20</sup>. Los autores reconocieron la falta de suficiente evidencia científica para elaborar una guía de práctica clínica y por eso, el documento se limita a proponer unas recomendaciones dependiendo de la edad y de la urgencia del tratamiento. Para la paciente adulta con pareja que requiere tratamiento con QT, si es posible diferir su inicio, los autores recomiendan la congelación de embriones y si no tiene pareja, la criopreservación de ovocitos. Cuando no es posible retrasar el inicio de la QT de la paciente adulta y también para niñas y adolescentes, la recomendación es criopreservar tejido ovárico. Y en el caso de que el tratamiento pudiera limitarse a la RT pélvica, se podría considerar la transposición ovárica.

13) Según el Libro Blanco Sociosanitario elaborado por la SEF “La Infertilidad en España: Situación Actual y Perspectivas”<sup>142</sup>, publicado en 2011, “La congelación de tejido ovárico para su posterior injerto sigue siendo una técnica cuyo riesgo/beneficio sigue estando en entredicho, ya que requeriría de procedimientos quirúrgicos de extracción y reimplantación del tejido ovárico, así como de la utilización de técnicas de fecundación *in vitro* para obtener una gestación, en algunos casos. Además, el tejido puede sufrir un deterioro como consecuencia de la isquemia que sufre el tejido trasplantado. Los resultados gestacionales obtenidos en la actualidad pueden considerarse anecdóticos, y hasta cuestionables para algunos autores.”

En la tabla 2 se muestra un resumen de las principales recomendaciones recogidas en estos documentos.

<b>Tabla 2. Recomendaciones más relevantes sobre PF</b>	
<b>Consejo a las pacientes antes del tratamiento oncológico</b>	
En el momento del diagnóstico, discutir el impacto del cáncer y su tratamiento sobre la fertilidad futura	NICE 2017 <sup>136</sup> ESMO 2016 <sup>25</sup> SEOM 2016 <sup>10</sup>
Derivar a adolescentes y mujeres jóvenes que deseen PF en las siguientes 24 horas del diagnóstico a los especialistas para la ayuda en la toma de decisiones relacionadas con PF	NCCN 2018 <sup>137</sup> SEOM 2016 <sup>10</sup>
Ampliación del perfil de los profesionales implicados en ofrecer consejo a las pacientes	ASCO 2018 <sup>134</sup>
<b>Criopreservación de ovocitos</b>	
Ofrecer criopreservación de ovocitos o de embriones en mujeres en edad reproductiva, incluyendo adolescentes, siempre que se cumplan estas condiciones: buen estado de salud para someterse a la estimulación ovárica, que esta no suponga un empeoramiento del proceso tumoral y con tiempo suficiente antes de comenzar el tratamiento oncológico.	NICE 2017 <sup>136</sup>
La vitrificación como método estándar de criopreservación.	NICE 2017 <sup>136</sup>
<b>OTC</b>	
La OTC continúa siendo experimental	ASCO 2018 <sup>134</sup> NICE 2017 <sup>136</sup> SEOM 2016 <sup>10</sup>
La OTC y la IVM deben realizarse solo en centros de reconocida experiencia. Solo se puede ofrecer OTC como técnica de PF en programas experimentales	Yasmin y cols 2018 <sup>21</sup>
En niñas prepuberales, solo OTC con o sin IVM de ovocitos y su posterior criopreservación	ASCO 2018 <sup>134</sup> SIGN 2013 <sup>141</sup>
En mujeres en edad fértil cuando no está indicada la criopreservación de ovocitos	Yasmin y cols 2018 <sup>21</sup> ESMO 2016 <sup>25</sup>

IVM=maduración *in vitro*, OTC=criopreservación de tejido ovárico, PF=preservación de la fertilidad.

En resumen, las guías clínicas y recomendaciones de las diferentes Asociaciones médicas y Sociedades Científicas aconsejan que los profesionales sanitarios informen sobre las opciones para preservar la fertilidad a todas las mujeres, tanto niñas como mujeres en edad fértil, que sean diagnosticadas de algún proceso tumoral y antes de iniciar el tratamiento oncológico. Esta información debe referirse tanto al proceso tumoral, como a sus consecuencias en la fertilidad, las diferentes técnicas existentes para PF, y la derivación a los especialistas pertinentes, incluidos psicólogos por el impacto emocional que la propia patología, sus consecuencias y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos pueden generar.

En estas guías se reconoce la falta de datos sobre resultados de efectividad de las distintas técnicas de PF en mujeres con cáncer. Se menciona la ausencia de estudios randomizados y que la mayoría de los resultados procede de estudios de cohortes o series de casos con un número pequeño de pacientes o pequeños ensayos clínicos no randomizados o, incluso, muchos son *case reports*. Se reconoce la necesidad de incluir datos sobre el impacto emocional que conllevan estas técnicas, así como las diferentes actitudes según los criterios éticos, creencias religiosas o aspectos socioculturales de las pacientes.



## 6. Discusión

Las pacientes oncológicas tienen un riesgo elevado de infertilidad y esterilidad debido tanto al propio proceso tumoral como al efecto citotóxico que pueden ocasionar los diferentes tratamientos quirúrgicos, quimio y radioterápicos a los que son sometidas. El aumento en la supervivencia observado en las últimas décadas de estas pacientes con cáncer ha llevado a dar una mayor importancia a la calidad de vida de las supervivientes y uno de los elementos a considerar es abordar el posible deseo de maternidad biológica, una vez superado el proceso tumoral.

El desarrollo de la oncofertilidad como subespecialidad que aborda esta problemática de la PF en pacientes oncológicas, ha supuesto un respaldo para profesionales, pacientes y familiares de pacientes al facilitar el estudio de las diferentes opciones de PF y permitir una orientación individualizada en función del estado de salud y preferencias de cada paciente.

En España, la Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida, cuya última modificación fue realizada en 2015, “enumera las técnicas que, según el estado de la ciencia y la práctica clínica, pueden realizarse hoy día”. “Y habilita a la autoridad sanitaria correspondiente para autorizar, previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, la práctica provisional y tutelada como técnica experimental de una nueva técnica; una vez constatada su evidencia científica y clínica, el Gobierno, mediante real decreto, puede actualizar la lista de técnicas autorizadas”.

Las diversas técnicas de PF son opciones factibles, también, en mujeres con cáncer, aunque en estas su aplicación puede verse modificada por las características propias del proceso tumoral, de sus consecuencias y de la premura que exija el inicio del tratamiento oncológico.

El primer nacido vivo de una mujer con cáncer tras criopreservación de ovocitos fue publicado en 2007<sup>143</sup>. En 2004, Donnez y cols.<sup>38</sup> publicaron el primer nacido vivo a partir de tejido ovárico criopreservado. En 2013, la ASRM y la SART anunciaron que los procedimientos modernos para la criopreservación de ovocitos ya no debían ser considerados como tecnología experimental en pacientes con infertilidad debida a QT o a otros tratamientos gonadotóxicos<sup>35,144</sup>. Esta declaración supuso un gran impulso para la introducción de esta tecnología en un gran número de Unidades de IVF en todo el mundo. Por el contrario, la criopreservación y trasplante de tejido ovárico todavía mantiene ese calificativo de técnica en experimentación.

En mujeres adultas en edad fértil, las opciones para la PF incluyen la utilización de ovocitos de donante, la criopreservación de embriones, la criopreservación de ovocitos, y la criopreservación y posterior trasplante de tejido ovárico, mientras que en niñas prepuberales la única opción sería la

criopreservación de tejido ovárico<sup>145, 146</sup>. La aplicación de estas técnicas en mujeres con cáncer continúa generando dudas en cuanto a su efectividad. La falta de evidencia sobre efectividad y seguridad de estas técnicas, en concreto la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico, para preservar la fertilidad en mujeres con cáncer ha motivado la realización de este informe.

En este informe se ha recogido la situación de las pacientes oncológicas, tanto niñas como adolescentes o mujeres adultas en edad fértil, y el riesgo de infertilidad en función del tumor que las afecte y de las terapias a las que vayan a ser sometidas. Además, se ha realizado una revisión de las distintas técnicas de PF, con especial atención a la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico. Para estudiar la efectividad de la criopreservación de ovocitos se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica, analizando la información aportada por artículos originales con datos de pacientes sometidas a esta tecnología antes de recibir el tratamiento oncológico y que informaran de embarazo y/o nacido vivo. Por otro lado, para estudiar la efectividad y seguridad de la criopreservación de tejido ovárico se revisaron las principales revisiones sistemáticas, meta-análisis o revisiones narrativas más relevantes.

Hay que destacar el elevado número de publicaciones científicas encontradas referidas a la PF y, en concreto, sobre estos dos procedimientos de criopreservación, también en las mujeres con cáncer, lo que reflejaría el marcado interés existente por estas opciones terapéuticas en las últimas décadas. Sin embargo, tal como ha demostrado la búsqueda sistemática realizada para el presente informe, pocos artículos han publicado resultados sobre embarazos y nacimientos de niños vivos de pacientes con patología tumoral.

Se debe resaltar que la mayoría de los artículos originales seleccionados para este informe sobre **criopreservación de ovocitos** en pacientes oncológicas adolecen de numerosos sesgos y **limitaciones metodológicas**. No existen ensayos clínicos randomizados y la evidencia disponible está basada en estudios de un solo caso o en pequeñas series de casos retrospectivas, sin grupo control, y con un número muy escaso de niñas o mujeres con diagnóstico de cáncer que quieren preservar la fertilidad y a quienes se les ha practicado la criopreservación de ovocitos. La aplicación de la escala de valoración de la evidencia IHE, sólo para las tres series de casos<sup>81, 106, 110</sup> incluidas, mostró la baja calidad en ambos estudios.

Además, es posible que los datos que no informaron un embarazo exitoso no hayan sido objeto de publicación. Las características de la propia tecnología y la necesidad de seguimientos a largo plazo incluso de años, hasta que la paciente haya superado el proceso tumoral y tome la decisión de intentar ser madre, hacen que el tipo de estudios clínicos suela realizarse a partir de bases de datos retrospectivas y esto puede ser, también, una dificultad añadida en la recogida de datos.

Tras la lectura de los artículos, sorprende la escasa información aportada referente a la situación oncológica de la paciente, el estudio de la reserva ovárica de cada paciente, la respuesta a la estimulación ovárica, el número total de ovocitos extraídos, criopreservados y descongelados/desvitrificados, la calidad de los ovocitos, el tiempo de almacenamiento, el número de ovocitos fertilizados, el número de embriones implantados y de gestaciones y/o abortos. En general, los artículos aportan datos escasos en relación al tratamiento recibido por la paciente (fármacos administrados, dosis de los diferentes quimioterápicos, dosis de RT), el tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento y la implantación del embrión, etc. En la mayoría no se menciona de forma explícita que la paciente haya recibido el alta médica de su patología oncológica. En algunos casos, llama la atención que el tiempo transcurrido desde que se realizó la extracción de ovocitos y la utilización de los mismos es de pocos meses.

Tampoco se informa con detalle de resultados de seguridad, ni de eventos adversos en la mujer durante la gestación y/o el parto, ni en el nacido vivo. De ahí, que no haya sido posible estimar las tasas de éxito de la criopreservación de ovocitos en esta población de mujeres con cáncer, y los resultados del informe se limiten a la descripción y enumeración de los datos y resultados informados.

Esta revisión ha permitido comprobar la existencia de cierta variabilidad entre estudios: variabilidad en los tipos de tumores de las pacientes, en el uso de distintos protocolos de estimulación ovárica, en los métodos empleados de criopreservación, habiendo empleado la congelación lenta en dos de ellos, y en los restantes, la vitrificación, pero esta también varió entre estudios, que utilizaron distintos sistemas de vitrificación (abiertos y cerrados), y en el tiempo que transcurre desde la vitrificación de los ovocitos hasta la transferencia del embrión. Además, no se incluyen las mismas variables de resultados en todos los estudios.

De las tres series de casos incluidas en este informe, se puede destacar que sólo un número muy pequeño de pacientes supervivientes de cáncer solicitara la descongelación de los ovocitos. Esto es algo común a las series encontradas en la literatura. Así, por ejemplo, Tsai cols<sup>107</sup> mencionan el pequeño porcentaje de pacientes que ha solicitado la recuperación de sus ovocitos criopreservados. Estos autores iniciaron en el año 2002 el programa de criopreservación de ovocitos de pacientes con cáncer y en el 2014, de las 35 pacientes en las que se había realizado la criopreservación, sólo una solicitó la descongelación de sus ovocitos. También García-Velasco y cols<sup>110</sup>, en una publicación del año 2013, refieren que de 340 pacientes con cáncer sometidas a criopreservación de ovocitos, sólo 4 han solicitado la descongelación de los ovocitos.

En general, por este motivo, los datos disponibles sobre **efectividad** y **seguridad** de esta tecnología en mujeres con cáncer son muy limitados, coincidiendo con otros autores<sup>44,147</sup> y no permiten establecer conclusiones con un nivel alto de confianza. Este hecho también se menciona en la revisión crítica de la literatura sobre la criopreservación de ovocitos en mujeres con cáncer publicada por Massarotti y cols<sup>27</sup> en el año 2017. Los autores reconocen que los datos disponibles sobre esta tecnología en pacientes oncológicas son escasos y que sólo es posible estimar la efectividad a partir de los resultados obtenidos en la población general. De hecho, confirman que se desconoce la tasa de utilización de ovocitos en estas mujeres, que en muchos estudios no se informa sobre este aspecto, lo que contrasta con los datos procedentes de hombres que han criopreservado semen, de los que sí se conoce que tan sólo un 10% ha solicitado su utilización. En esta misma revisión se señala que los indicadores de efectividad habitualmente más utilizados son la tasa de embarazo en curso y de nacidos vivos, pero también reconocen gran heterogeneidad entre los diferentes estudios y publicaciones, que dificulta o impide la comparación de resultados. Además, se menciona que los ovocitos de mujeres con cáncer suelen permanecer congelados durante más tiempo que los de mujeres sin cáncer, pudiendo ser este tiempo un factor de confusión a tener en cuenta en el análisis de la efectividad en la población oncológica, mientras que otros estudios afirman que el tiempo de almacenamiento no afectaría a la calidad de los ovocitos si el procedimiento de criopreservación se ha realizado de forma correcta<sup>148</sup>.

En cuanto al **almacenamiento** de los ovocitos congelados, se considera seguro y no se espera que se produzcan lesiones biológicas ni metabólicas que deterioren su calidad<sup>149</sup>. Por ello, los ovocitos se podrán mantener criopreservados durante el periodo que la paciente desee o necesite, aunque las investigaciones sobre tiempos de almacenamiento superiores a 5 años son aún escasas<sup>150</sup>. En cualquier caso, el tiempo de almacenamiento de los ovocitos y también de tejido ovárico congelados depende de la legislación de cada país. Por tanto, se podría esperar que en pacientes oncológicas los resultados de esta técnica de PF fueran a ser muy similares a los obtenidos en la población no oncológica y sería posible generalizar, así, los resultados<sup>27,28</sup>. Entre estos resultados, la tasa de niños vivos, por lo que algunos autores consideran que los efectos sistémicos del cáncer no se asocian a menor calidad de los ovocitos ni a una menor efectividad de los procesos de PF y por esto aconsejan utilizar la criopreservación de ovocitos también para mujeres con cáncer<sup>106,151</sup>.

En general, parece que en estas pacientes la respuesta a la COS sería menor que en mujeres sometidas a COS por otros motivos<sup>71</sup>. Es posible que la respuesta a la estimulación y el número de ovocitos que se recuperen y puedan ser congelados dependa del tipo de tumor.

Uno de los factores determinantes de la efectividad de la criopreservación de ovocitos es la **edad** de la paciente en el momento de realizar la extracción de los ovocitos<sup>152</sup>. No está claro el límite de edad en que puede considerarse factible la criopreservación de ovocitos. Para algunos autores<sup>106</sup> este procedimiento se debería aconsejar sólo en mujeres de menos de 43 años, basándose en los datos procedentes de mujeres sin patología tumoral, mientras que para otros<sup>152</sup> las posibilidades de éxito son muy bajas en mujeres por encima de 40 años. En el registro FertiPROTEKT<sup>153</sup> se observó que el número de ovocitos criopreservados en mujeres jóvenes con cáncer era superior al de mujeres con edad por encima de los 40 años: las pacientes de menos de 36 años tenían una media de  $12,1 \pm 9,9$  ovocitos criopreservados; las que estaban entre los 36 y 40 años, una media de  $8,7 \pm 7,1$ ; y las de más de 40 años, de  $5,0 \pm 8,7$ . En mujeres sanas, se estima que la criopreservación de entre 15-20 ovocitos en MII en mujeres de menos de 38 años conduce a un nacido vivo con una probabilidad del 70-80%, mientras que en mujeres de 38-40 años se necesitan entre 25-30 ovocitos para alcanzar un nacido vivo con una probabilidad de 65-70%<sup>27</sup>. Para Doshida y cols<sup>36</sup>, el número apropiado de ovocitos a criopresevar sería de 15; de ellos, estiman que en torno a 11 serían fertilizados; de ellos, sólo 5 pasarán a blastocisto y con ellos se podría lograr 1 embarazo. Sin embargo, por los escasos datos de mujeres con cáncer no es posible establecer un número apropiado de ovocitos criopreservados para lograr un embarazo con éxito.

La AMH y el conteo de folículos antrales serían importantes predictores de reserva ovárica, igual que en mujeres no oncológicas<sup>27</sup>. Tanto la edad de la paciente como dichos indicadores de reserva ovárica son elementos determinantes en el momento de aconsejar el uso de estas técnicas, sin olvidar la importancia de la experiencia del centro en estas tecnologías.

Por el momento no hay evidencia sobre si la utilización de ovocitos extraídos de niñas ni en mujeres después de haberse iniciado la QT es segura a nivel clínico.

Los ovocitos que se criopreservan son los que se encuentran en un estadio madurativo de metafase II (MII). Se ha debatido sobre si sería posible criopreservar ovocitos en otros estadios madurativos. Para algunos, se podría congelar en fase de vesícula germinal pero se ha observado que en el proceso de descongelación existe riesgo de que se produzca una disrupción en las células del cúmulo y puesto que su integridad resulta clave durante la ICSI, la mayoría de autores recomienda criopreservar sólo los ovocitos maduros, tanto si se han madurado tras la COS como si la maduración fue mediante IVM<sup>55, 154</sup>.

Los dos **métodos de criopreservación** utilizados, la congelación lenta y la vitrificación, han sido objeto de estudio y comparación en diversos trabajos<sup>155, 156</sup>. La aparición y uso de la vitrificación supuso un avance sig-

nificativo en las TRA, porque mejoraba la supervivencia de los ovocitos tras la descongelación y las tasas de implantación. El primer nacimiento a partir de ovocitos vitrificados tuvo lugar en 1999. En la revisión Cochrane<sup>157</sup> publicada en 2014 se recoge información de dos ensayos randomizados y controlados en los que se comparaban ambos métodos; los autores concluyen que la tasa de embarazos clínicos con ovocitos congelados por vitrificación era superior a la de ovocitos congelados por congelación lenta (RR=3,86; IC 95%=1,63-9,11; p=0,002) mientras que para la tasa de progresión de la gestación sólo se ofrecían datos en un estudio y no eran concluyentes (RR=0,67; IC 95%= 0,86-43,04; p=0,07). En cualquier caso, los autores reconocen la limitada aplicabilidad de las conclusiones puesto que el número de mujeres estudiadas había sido pequeño y que los resultados eran imprecisos. En el meta-análisis de Rienzi y cols<sup>158</sup>, la vitrificación de ovocitos presentaba mejores resultados que la congelación lenta en cuanto a tasa de progresión de embarazos por ciclo (RR=2,81; IC 95%=1,05-7,51; p=0,039) y tasa de progresión de embarazos por ovocitos descongelados (RR=1,14; IC 95%=1,02-1,28; p=0,018), aunque no se observaban diferencias entre ambos métodos si se expresaban los resultados por embrión transferido. En cualquier caso, estos datos se basan en pocos estudios y de baja calidad de evidencia. También los datos apuntaban a una mayor supervivencia de ovocitos tras desvitrificación (82,3% vs 66,1%; RR=1,23; IC 95%=1,02-1,49; p=0,031).

En la revisión y meta-análisis de Potdar y cols<sup>159</sup> se detectó una tasa de gestaciones clínicas significativamente inferior cuando se utilizaban ovocitos vitrificados y descongelados frente a la obtenida con ovocitos frescos. No obstante, varios estudios posteriores, incluyendo un meta-análisis<sup>7, 158, 160</sup>, han permitido comprobar resultados similares entre ovocitos vitrificados y ovocitos frescos, por lo que la vitrificación se ha impuesto en la clínica como técnica de criopreservación.

Entre los dos **sistemas de vitrificación**, no está claro que los sistemas cerrados tengan una tasa de éxito tan alta como los abiertos. Un meta-análisis publicado en 2017 comparaba ambos sistemas, abiertos y cerrados<sup>161</sup>. A partir de los datos recogidos en los siete estudios incluidos, se encontró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos en las tasas de supervivencia (RR=1,00; IC 95%=0,98-1,02), ni en las tasas de implantación de los ovocitos (RR=1,02; IC 95%=0,93-1,11), ni en las tasas de embarazos clínicos (RR=0,99; IC 95%=0,89-1,10) ni de nacidos vivos (RR=0,77; IC 95%=0,58-1,03). Sin embargo, sí se observaba una tendencia a un menor número de nacidos vivos con los sistemas cerrados.

Además, el propio proceso de vitrificación también se ha visto modificado con el fin de disminuir el daño celular durante el tiempo de congelación e incrementar las tasas de supervivencia de los ovocitos tras descongelación.

Con el método Cryotop se han descrito supervivencias de los ovocitos entorno al 80-95% (incluso del 97% en pacientes jóvenes <35 años), tasas de implantación del 40% y tasas de embarazo del 65%<sup>15,85</sup>. Otras mejoras, por ejemplo, se han incorporado en el método Cryotip utilizado por da Motta y cols<sup>109</sup> que congelaron 7 ovocitos por vial, pero con el tiempo se comprobó que con un número inferior, de tan sólo 2 o 3 ovocitos congelados por vial, se conseguía mayor supervivencia.

En cualquier caso, ambos procedimientos, tanto la vitrificación como la congelación lenta, son muy dependientes del operador pues para los dos se requiere experiencia y que se realicen en muy pocos segundos<sup>162</sup>.

En la literatura revisada no se han descrito **complicaciones** en el feto/recién nacido asociadas a la criopreservación de ovocitos. Este procedimiento no se asociaría a anomalías cromosómicas, ni a malformaciones fetales<sup>35, 155, 160, 163</sup>. Los nacidos informados a partir de la vitrificación de ovocitos parecen tener una incidencia de anomalías congénitas de un 2,5%, cifra que es similar a la comunicada para los nacidos de embarazos espontáneos en mujeres que no recurren a ninguna TRA o en las sometidas a IVF con ovocitos frescos<sup>164-166</sup>. Entre los recién nacidos vivos que se recogen en los artículos incluidos en nuestro informe tampoco se han descrito anomalías congénitas, ni otras patologías, tan sólo bajo peso al nacimiento en algunos de ellos. Tampoco en estos artículos se han mencionado complicaciones de gravedad durante la gestación; sólo han informado sobre una paciente que desarrolló preeclampsia y dos, hipertensión gestacional.

Otras complicaciones que puede sufrir la paciente estarían asociadas al procedimiento de criopreservación de ovocitos. Las mejoras en los diferentes protocolos de COS, utilizando fármacos, dosis y pautas más adaptadas para las pacientes oncológicas están permitiendo que este procedimiento se pueda aplicar con mayor seguridad, incluso en el caso de padecer tumores hormonodependientes, evitando los riesgos de la estimulación ovárica. Por un lado, los protocolos de inicio aleatorio acortan los tiempos de estimulación ovárica, por otro, la administración de fármacos que disminuyen la probabilidad del SHO y que reducen los niveles de estrógenos.

El riesgo de recurrencia asociado al incremento de estrógenos es otro importante EA, en concreto, en las pacientes con tumores altamente hormonodependientes. A pesar de la introducción de los inhibidores de aromatasa en los protocolos COS; es un riesgo que no debe infravalorarse. Se ha comparado el riesgo de recurrencia tumoral en mujeres con cáncer de mama, unas sometidas a COS empleando letrozole (grupo PF, n=119) frente a otras que no participan en programas de PF (grupo control, n=152). Tras un tiempo medio de  $5,0 \pm 2,1$  años en el grupo PF y  $6,9 \pm 3,6$  años el grupo control, la supervivencia libre de enfermedad fue similar en ambos grupos (HR=0,77; IC 95%: 0,28-2,13; p=0,61). Tampoco se encontraron diferencias

en la supervivencia libre de recurrencia entre las pacientes con y sin mutación BRCA ( $p=0,18$ )<sup>80</sup>.

Otros riesgos descritos están asociados a la punción para extracción de ovocitos, como el sangrado y la infección, que ocurren con una probabilidad en torno al 0,2%<sup>167</sup>, mayor en pacientes con leucemia, por lo que para mujeres con esta patología se recomienda ingreso hospitalario para realizar dicha extracción. Además, se aconseja que para la extracción transvaginal de los ovocitos se empleen agujas finas y que se realice un número limitado de punciones, y todo ello bajo las máximas condiciones de asepsia<sup>36,168</sup>. Otras complicaciones asociadas a esta tecnología son la torsión ovárica, la punción de asas intestinales u otras estructuras, y los riesgos de la propia anestesia. Además, es posible encontrar problemas psicológicos como ansiedad o depresión. Sin embargo, en los artículos analizados no han sido mencionados.

Las mejoras tecnológicas han facilitado la expansión de la criopreservación ovocitos. Además, esta técnica presenta ciertas **ventajas** muy beneficiosas frente a la criopreservación de embriones, que anteriormente había sido la técnica de elección. Entre estas ventajas destacan la independencia de la mujer de una pareja o donante masculino en el momento de decidir la maternidad, y menores conflictos éticos y religiosos. Como ventajas frente a la criopreservación de tejido ovárico, la utilización de ovocitos congelados no requiere cirugía y no se acompaña del riesgo de reintroducir células tumorales, por lo que se considera el método de elección en pacientes con trastornos hematológicos malignos. También es la técnica de elección en mujeres con reserva ovárica muy baja.

En cuanto a la **OTC**, las revisiones seleccionadas para el presente informe han puesto de manifiesto la dificultad para alcanzar conclusiones válidas en pacientes con cáncer por el escaso número de pacientes sometidas a este procedimiento, la variabilidad en los datos recogidos y en su calidad, las diferentes técnicas aplicadas en la propia tecnología y cirugía de extracción y trasplante, o la presentación de resultados de forma conjunta de pacientes con y sin cáncer de modo que resulta imposible establecer la efectividad y seguridad en mujeres con antecedentes de procesos oncológicos.

Aunque siempre que sea posible se ofrecerá la criopreservación de embriones o de ovocitos, la OTC es la única alternativa para preservar la fertilidad en niñas prepuberales y es una opción en postpuberales y mujeres con cáncer cuando no se dispone de tiempo para aplicar otros procedimientos. Las tasas de embarazo y de nacidos vivos a partir de esta tecnología se han incrementado de forma sustancial y en junio de 2017 se contabilizaban hasta 130 nacimientos<sup>112</sup>.

En la actualidad, todavía es necesario **impulsar protocolos** que mejoren la calidad de todo el proceso, desde la intervención quirúrgica de las pacientes, la criopreservación del tejido, la conservación y la reim-

plantación, de modo que se garanticen las condiciones óptimas de viabilidad del tejido aunque transcurran muchos años hasta que la paciente solicite su recuperación, tal como destacan expertos en esta tecnología<sup>169</sup>. Con el fin de poder almacenar el mayor número posible de folículos primordiales, la extracción del tejido ovárico se debe realizar antes de comenzar el tratamiento oncológico. Pero este mismo hecho hace que la presencia de células tumorales viables en el material extraído y congelado sea una posibilidad.

De hecho, el principal riesgo para la seguridad de estas pacientes tras recibir el trasplante del tejido criopreservado es la reintroducción de tejido tumoral<sup>170</sup>. Numerosos tumores pueden ocasionar metástasis ováricas. Entre ellos, el cáncer de mama, el de pulmón, el renal, algunos gastrointestinales además de tumores hematológicos como las leucemias, los linfomas o los neuroblastomas. No obstante, el acceso a las técnicas de PF sólo se suele ofrecer a aquellas pacientes con alta probabilidad de supervivencia y estas suelen tener tumores en estadios bajos donde la posibilidad de metástasis a distancia es baja. El riesgo estimado de reintroducir células malignas es del 1%, sobre todo para mujeres con tumores hematológicos, en especial, con leucemia<sup>171</sup>, aunque en el estudio de la red FertiPROTEKT no se encontró ningún caso con esta complicación<sup>167</sup>.

Resulta fundamental detectar la posible presencia de células tumorales en caso de que las pacientes deseen intentar la maternidad y reciban el trasplante. Según la revisión publicada por Rosendahl y cols<sup>170</sup> en 2013, no se ha establecido el mecanismo óptimo para detectar la presencia de células tumorales en las muestras congeladas de tejido ovárico y podría depender del tipo de tumor. La PCR se presenta como una de las pruebas más precisas pero el hecho de detectar células malignas no siempre se corresponde con la viabilidad de las mismas ni con su capacidad para desarrollar una recurrencia tumoral una vez hayan sido trasplantadas. Otros autores<sup>172</sup> han descrito que en un porcentaje alto de sus pacientes no fue posible detectar la enfermedad mínima diseminada por la falta de marcadores moleculares específicos y sensibles para su detección en las muestras de tejido criopreservado. Por ello, es necesario que los estudios incluyan seguimientos largos para poder determinar esta posibilidad de recurrencia además de otras variables clínicas de resultados. Aún falta un acuerdo en la definición y medición de estas variables tal y como subrayan algunos expertos<sup>169</sup>.

Otras **complicaciones** asociadas a la OTC se relacionan con la propia cirugía o laparoscopia. Es muy importante evaluar el riesgo quirúrgico de estas pacientes pues no se debe olvidar que la cirugía no se va a realizar en mujeres sanas sino con cáncer y que este proceso tumoral puede modificar el riesgo. No obstante, los resultados de los 71 trasplantes realizados a 58 mujeres en los centros integrantes de la red FertiPROTEKT han mostrado tasas

de complicaciones de entre 0,27-1%, siendo sólo un 0,1% complicaciones severas, cifras que son similares a las descritas para la laparotomía<sup>167</sup>.

Para valorar los resultados de la criopreservación y posterior OTT es necesario tener en cuenta la variabilidad existente tanto en el daño ocasionado por los tratamientos como en la recuperación del tejido ovárico transcurrido cierto tiempo<sup>167</sup>. Los seguimientos de las pacientes deben realizarse a medio y largo plazo, no sirven sólo los seguimientos a corto plazo, para establecer la incidencia real de POF puesto que se han descrito recuperaciones de la función ovárica mucho tiempo después, incluso años. Así, Oktay y cols<sup>173</sup> publicaron el caso de una paciente a la que se había realizado trasplante heterotópico de tejido ovárico criopreservado, tras el cual quedó embarazada de forma espontánea en 4 ocasiones y tuvo 3 niños a pesar de que el ovario in situ parecía atrófico.

Diversos autores, como Donnez y cols<sup>112</sup>, Salama<sup>26</sup> o los expertos de la ISFP, ESHRE y ASRM<sup>135</sup>, consideran que existe suficiente evidencia para que la criopreservación de tejido ovárico deje de ser **considerada como experimental**. También Díaz-García y cols<sup>174</sup> consideran que no se debería seguir considerando como experimental por los resultados alcanzados no sólo en cuanto a tasas de embarazo y de nacidos vivos sino también por su capacidad para recuperar la función endocrina ovárica y por las posibilidades de gestación natural sin necesidad de recurrir a la IVF.

Por el contrario, Jadoul y cols<sup>175</sup> publicaron los resultados de una encuesta y concluyeron que, por el momento, no existía evidencia para modificar las indicaciones de la criopreservación. La literatura muestra que las tasas de embarazo espontáneo son altas y que un elevado porcentaje de mujeres no necesita recurrir al tejido ovárico criopreservado, pero no es posible anticipar qué mujeres van a recuperar la función ovárica y lograrán quedar embarazadas. Sin embargo, consideran que existen varias razones para proponer la OTC en estas mujeres. Por un lado, aunque el riesgo inicial de POF sea bajo, es posible que con la evolución del tumor o en función de la respuesta al tratamiento, sea necesario incrementar las dosis o modificar los fármacos a administrar, lo que puede incrementar el riesgo de POF. Por otro lado, el procedimiento es bastante seguro y muchas pacientes expresan estar satisfechas, incluso aunque después no hayan necesitado el tejido criopreservado. De esta encuesta, el 96% de las que respondieron reconocían estar muy satisfechas con haberse sometido a la OTC.

Otro dato a destacar es el bajo porcentaje de pacientes que solicita la utilización del tejido ovárico criopreservado, que estaría en torno al 3-5% según han informado diferentes autores<sup>175-177</sup>. Sin embargo, parece que hasta un 30% de mujeres tras el trasplante lograría tener hijos<sup>178</sup>. También hay que tener en cuenta que para muchas de estas pacientes sometidas a la OTC el procedimiento puede ser, finalmente, innecesario porque consi-

guen un embarazo espontáneo. Por ejemplo, en el estudio de encuestas de Jadoul y cols<sup>175</sup> se menciona que el 71% de mujeres que deseaban quedar embarazadas lo consiguió sin tener que recurrir a recuperar y reimplantar el tejido criopreservado. No obstante, los autores también mencionan la posibilidad de POF tardíos de modo que, a pesar de haber conseguido tales embarazos, hasta un 47% decidió mantener almacenado el tejido criopreservado por si en un futuro desearan tener más hijos. Estos mismos autores informan de un 10% de mujeres fallecidas entre las que habían criopreservado tejido ovárico, porcentaje que podríamos sumar a los casos de OTC innecesaria. Sin embargo, reflexionan sobre si hubiera sido ético no ofrecerles esta posibilidad de preservar la fertilidad dado que son también los tumores de mayor mortalidad los que van asociados a una alta probabilidad de POF.

Con el avance en las técnicas de IVM, a muchas pacientes oncológicas se les propone **combinar varias de estas técnicas de PF** con el objetivo de aumentar las posibilidades de éxito si en un futuro deciden intentar quedar embarazadas. La IVM se asocia a una tasa de gestaciones clínicas en pacientes sin cáncer de hasta un 35%, comparable a la del procedimiento convencional de IVF/ICSI<sup>179</sup>. En cambio, en mujeres con cáncer sólo se ha publicado un único caso de un nacido vivo de una paciente sometida a IVM. Fue publicado por Prasath y cols<sup>180</sup> en 2014. Se trataba de una paciente joven con cáncer de ovario en estadio IIIC, en la que se extrajeron ovocitos inmaduros después de realizarle una ooforectomía. Los ovocitos fueron fertilizados tras IVM y los embriones resultantes fueron criopreservados.

La IVM será una opción a proponer en niñas junto con la criopreservación de tejido ovárico<sup>41</sup>, con el fin de que la combinación de ambas tecnologías pueda incrementar las posibilidades de preservar la fertilidad.

Además de la criopreservación, en cada caso concreto se podrá sumar la realización de otras técnicas como el uso de análogos de GnRH, si fuera oportuno, o en mujeres sometidas a RT corporal total sería posible preservar la función uterina administrando terapia hormonal sustitutiva, con el fin de que sea la propia mujer la futura gestante de modo que no sea necesario recurrir a la gestación subrogada<sup>49</sup>, que puede no ser aceptada por la paciente y que no está permitida legalmente en muchos países.

En relación a las **guías y recomendaciones** de Sociedades y Asociaciones Científicas, se insiste en que debe darse información a todas las mujeres con cáncer sobre las consecuencias de esta patología y sus tratamientos en la fertilidad; que se oriente sobre las posibilidades de PF y sobre las mejores opciones de manera individualizada; que esta información se suministre lo antes posible, para que si la paciente lo desea, se pueda optar por ellas antes de iniciar la terapia oncológica. Sin embargo, en la práctica clínica se constata la falta de implementación de estas guías y recomendaciones.

Este informe ha puesto de manifiesto la existencia de multitud de dudas en relación a estas tecnologías de PF, en concreto a la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico, en cuanto a su efectividad y seguridad. Es notable la dificultad encontrada en determinadas pacientes, como las adolescentes y niñas prepuberales, por las connotaciones éticas que implican. Se ha complementado este informe con una **aproximación a las percepciones de las pacientes** mediante una revisión de la literatura sobre sus experiencias ante el diagnóstico de cáncer, sus opiniones sobre la fertilidad y los obstáculos en el conocimiento y acceso a los tratamientos de PF, incluida la ausencia o la inadecuada presentación de la información. Aunque estos estudios sobre se caracterizan por un número pequeño de participantes, poblaciones y contextos culturales diferentes, procedimientos de reclutamiento variados, etc., han permitido un acercamiento a otros aspectos vinculados con las experiencias personales como paciente y la relación con los profesionales y los servicios de salud en el ámbito de la PF.

En general, los estudios revisados en este informe ponen de manifiesto que al impacto psicológico que muchos pacientes o familiares sufren después de recibir un diagnóstico de cáncer, se le suman: a) el estrés emocional en el momento de ser informados sobre la posible pérdida de la fertilidad y el hecho de tener que tomar una decisión sobre la PF (cuando esta sea posible), b) la preocupación por la insuficiente información disponible (respecto a alternativas existentes, los riesgos por la demora del tratamiento oncológico, los riesgos médicos conocidos asociados con las diversas opciones, la eficacia de las técnicas de PF, etc.) y c) la escasez de equipos multidisciplinares en los servicios de salud que apoyen este asesoramiento.

A pesar de que las guías recomiendan que las pacientes sean informadas sobre la infertilidad relacionada con el cáncer y las opciones de PF, los estudios analizados destacan que muchas veces no se inicia un proceso informativo para abordar las cuestiones relacionadas con la fertilidad. Además, la criopreservación de ovocitos no ha sido ampliamente incorporada<sup>27</sup>. Varios desafíos podrían explicar el uso limitado de esta técnica. Los profesionales se enfrentan a un entorno extremadamente difícil por la existencia de una serie de barreras en la provisión del asesoramiento sobre PF: el desconocimiento de las técnicas, la falta de preparación e incomodidad en la conversación con el paciente o la familia, etc<sup>181</sup>.

Se han desarrollado algunos programas para formar a los profesionales en el uso de herramientas que favorezcan su destreza al comunicar los problemas del cáncer y sus tratamientos a las pacientes y las opciones disponibles para preservar la fertilidad. Entre ellos, el “*Focus under forty*” (<https://university.asco.org/focus-under-forty>), de la American Society of Clinical Oncology, puesto en marcha en el 2015, para adolescentes y mujeres jóvenes menores de 39 años o el “*ECHO Program*” (*Enriching Communication*

*Skills for Health Professionals in Oncofertility*, <http://www.rhoinstitute.org/echo/enrich-faqs/>) dirigido a profesionales de la medicina, enfermería y psicología y trabajadores sociales de los centros de oncología.

Resulta importante que el **consejo** médico acerca de las opciones existentes para preservar la fertilidad se adapte a las circunstancias de cada paciente, y se deberían contemplar todos los aspectos referentes al riesgo, beneficio y tasas de éxito previsible. En mujeres con cáncer se ha descrito que la posibilidad de infertilidad se incrementa con la edad, que de por sí es el factor más influyente, aunque no está clara hasta qué edad concreta es posible ofrecer técnicas como la criopreservación o las alternativas de donación de óvulos o adopción. En mujeres jóvenes postpuberales tampoco está claro cuál es la mejor opción, sino que dependerá de factores muy diversos, desde si es o no posible retrasar el inicio del tratamiento oncológico las semanas necesarias para la estimulación ovárica a la repercusión emocional que conlleva someterse a estos tratamientos.

Los avances en el campo de la PF han traído nuevos **problemas éticos** y legales que son difíciles de resolver coherentemente a través de un enfoque bioético. Una parte de la literatura publicada discute sobre algunas cuestiones éticas, especialmente en las personas adolescentes, como son la beneficencia y la no maleficencia (por ejemplo, el impacto del retraso derivado de la terapia de PF sobre la evolución de la enfermedad); y el proceso de consentimiento informado y reconocimiento de la autonomía de los/las jóvenes para discutir sobre su salud sexual y reproductiva<sup>181</sup>. Existe un delicado equilibrio entre la información al paciente adolescente con un problema de salud potencialmente mortal, el asesoramiento a los padres preocupados sobre las opciones médicas y la defensa de la persona menor cuando las decisiones de los padres pueden discrepar de las recomendaciones médicas<sup>182</sup>.

Otras preocupaciones éticas tienen que ver con la idea de que estas tecnologías pueden ofrecer una falsa esperanza y una falsa sensación de seguridad, en el sentido de que la criopreservación de ovocitos no garantiza un embarazo exitoso futuro, la tasa de nacidos vivos sigue siendo baja y es difícil predecir resultados antes del intento del embarazo, además de la gran inversión de tiempo y recursos cuando los resultados pueden ser limitados, sin menospreciar la posible amenaza para el bienestar emocional de la mujer<sup>183</sup>.

El uso póstumo de los tejidos reproductivos y las grandes disparidades en las opciones disponibles dependiendo de la edad, la capacidad adquisitiva y la ubicación geográfica, entre otras, son otros problemas éticos<sup>181</sup>.

En el caso de niños/as prepuberales, la PF es éticamente compleja debido a que las técnicas carecen de eficacia probada para este grupo de edad y son invasivas en las niñas. Existe una diferencia de opiniones profesionales sobre si es ético ofrecer procedimientos “experimentales”, sobre los que no existen estudios a largo plazo. Algunas autoras argumentan que para

pacientes de esta edad, el equilibrio entre beneficios y cargas es tal que el procedimiento es éticamente permisible pero no éticamente requerido. El desafío para los profesionales radica en evaluar si en cada caso específico, la PF es éticamente justificable, idea que va más allá de la revisión ética de los protocolos de investigación y del nivel o el espacio médico-paciente<sup>184</sup>.

Las autoras McDougall y cols<sup>184</sup> resumen las múltiples preocupaciones éticas previas a la cirugía de preservación en niños/as prepuberales: el nivel de riesgo del tratamiento oncológico en la fertilidad, la disminución de la calidad del tejido debido a la terapia gonadotóxica previa, la demora en el tratamiento oncológico, los riesgos quirúrgicos y anestésicos (a veces aumentados por comorbilidades), la comprensión de la familia de que el proceso de preservación no está en gran parte probado para el tejido prepuberal, la falsa esperanza de posibilidades de supervivencia del niño/a y la incomodidad o angustia del niño/a. También exponen las siguientes preocupaciones que pueden aparecer en un futuro: el impacto de la cirugía en la función gonadal, el coste económico del almacenamiento de los tejidos que supone para las familias, la posibilidad de reintroducir la enfermedad original cuando el tejido se reimplanta, el destino del tejido si el niño/a muere, la presión sobre el paciente para el uso del tejido, la falsa esperanza percibida sobre un posible embarazo y la salud de los hijos concebidos.

Por tanto, en niñas y adolescentes, las decisiones de PF constituyen un desafío, debido a la limitada eficacia de las tecnologías, las barreras éticas y legales, la falta de modelos de atención, el coste económico, la insuficiente comunicación y el carácter triangular de las discusiones entre clínicos, padres y persona joven<sup>185</sup>.

Otra línea de debate plantea que este tipo de TRA refuerza el imaginario social de una maternidad biológica como algo deseable para todas las mujeres. Además, la infertilidad no excluye la maternidad, pero la normalización de la maternidad biológica y la medicalización de la infertilidad reducen otras opciones como son la adopción o la crianza temporal<sup>186</sup>. La base de la investigación y la aplicación de estas tecnologías parte de la afirmación de que la infertilidad es devastadora psicológica y socialmente para hombres y mujeres, especialmente para ellas, y parece que esta idea no es tan sólida<sup>187</sup>. El énfasis en la PF podría llevar a las personas a sentirse fracasadas si sus esfuerzos no producen un niño/a relacionado genéticamente<sup>188</sup>.

Un aspecto de relevancia en la literatura es el **desarrollo de registros** de actividad y resultados de estas técnicas para generar evidencia. De hecho, la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida destaca la necesidad de disponer de “información accesible a los usuarios de las técnicas que sea clara y precisa sobre la actividad y los resultados de los centros y servicios que las practican” para lo cual refuerza “los registros y otros mecanismos de información que deben constituirse, hasta el

punto de considerar dicha información pública como un elemento esencial de la práctica de las técnicas, de manera que se proporcionen a los ciudadanos que acuden a los centros los instrumentos adecuados de información que les permitan ejercer con criterios sólidos su capacidad de decisión” y así “se crea el Registro de actividad de los centros de reproducción asistida” en el que se registrarán los datos sobre tipología de técnicas y procedimientos, tasas de éxito y otras cuestiones que sirvan para informar a los ciudadanos sobre la calidad de cada uno de los centros, que deberán hacerse públicos, al menos, una vez al año”.

Algunos registros europeos son el European IVF Monitoring y el registro en red FertiPROTEKT, mencionado previamente. El primero incluye a 38 países europeos y es el responsable del registro europeo de TRA (<https://www.eshre.eu/eim>); en su último informe, publicado en 2017, se menciona la variabilidad entre países en cuanto a los métodos para recopilar e informar los resultados, además de la falta de datos relevantes en algunos registros, por lo que se recomienda prudencia en la interpretación de los resultados y se insiste en la necesidad de mejora y de estandarización de los registros nacionales con el fin de establecer metodologías de validación. El registro FertiPROTEKT (<http://fertiprotekt.com/fertiprotektnetwork/>) incluye datos sólo de mujeres y hombres con cáncer, siendo los tumores más frecuentes el cáncer de mama seguido por los linfomas; la gran mayoría (en torno al 90%) de pacientes incluidas no había tenido ningún hijo; en cuanto a las tecnologías, la más empleada es el uso de agonistas de GnRH seguida de la OTC y, en tercer lugar, la crioconservación de ovocitos.

Otros son registros regionales como el de la Red LARA de Latinoamérica ([www.redlara.com/esp/registro.asp#reg](http://www.redlara.com/esp/registro.asp#reg)). En Australia y Nueva Zelanda el Australasian Oncofertility Registry (<http://www.futurefertility.com.au>) recopila datos de centros oncológicos, sobre derivaciones y aceptación de la PF en niños, adolescentes, adultos jóvenes y adultos, así como datos sobre la potencial fertilidad en pacientes diagnosticados de cáncer.

Tal como sugieren numerosos autores<sup>183, 189, 190</sup>, se precisan nuevos estudios que ofrezcan resultados fiables sobre la efectividad y seguridad de los procedimientos de criopreservación en mujeres con cáncer, en los que también se dé mayor peso al estudio de las percepciones y preferencias de estas pacientes, se investiguen las cuestiones éticas que pueden surgir con su utilización y los aspectos sociales y organizativos tan implicados y que tanta repercusión pueden tener en esta población.



# 7. Conclusiones

## 1. Sobre la efectividad y seguridad de las técnicas

- La evidencia científica existente hasta el momento sobre la efectividad y seguridad de la criopreservación de ovocitos en pacientes oncológicas es muy escasa e insuficiente. Está basada en un número reducido de artículos originales de caso único o de series de casos con muy pocas pacientes en los que se informa sobre embarazos y/o nacidos vivos; con gran heterogeneidad en cuanto a las poblaciones, la aplicación de las tecnologías y los resultados estudiados; además de estar informados incompletamente.
- En estos estudios no se ha reflejado que la criopreservación de ovocitos incremente los riesgos obstétricos ni perinatales en la madre superviviente al cáncer, ni que se asocie a mayor riesgo de anomalías congénitas en el feto.
- Las revisiones sobre OTC reconocen la dificultad de establecer conclusiones sobre la efectividad de este procedimiento por el escaso número de pacientes en las que se informe sobre embarazo y/o nacidos vivos. También se señala la variabilidad en la técnica aplicada, en los datos recogidos y en su calidad. Tras el autotrasplante de tejido ovárico es posible la recuperación de las funciones endocrina ovárica y reproductiva pero esta recuperación puede ocurrir a corto o largo plazo y su duración, una vez recuperada, puede ser variable.
- Entre los posibles EA en la paciente, mencionar los relacionados con la cirugía y el más importante, la posibilidad de reintroducir células malignas. No se han informado EA en el feto/nacido vivo.

## 2. Sobre los equipos de profesionales

- Existe acuerdo en que estos procedimientos sólo pueden aplicarse en el entorno de equipos multidisciplinares constituidos por oncólogos, oncólogos pediátricos, ginecólogos, cirujanos, especialistas en fertilidad/RA, personal de enfermería y personal de apoyo psicológico para el paciente y sus familias.
- Se reconoce la existencia de una curva de aprendizaje en las técnicas quirúrgicas y de laboratorio. Para garantizar las máximas expectativas de éxito posibles, los equipos deben tener la suficiente experiencia.

- La derivación de las pacientes a estos equipos es clave para ser informadas y tener la oportunidad de preservar la fertilidad.

### 3. Sobre el asesoramiento o consejo

- Todas las pacientes oncológicas que vayan, antes de ser sometidas a tratamiento oncológico y siempre que existan expectativas de supervivencia del proceso tumoral, deberían tener acceso a programas de PF donde recibir una valoración individualizada y ser informadas por un experto sobre el riesgo existente de infertilidad y de menopausia precoz, y sobre las posibles alternativas de PF (riesgos, beneficios y posibilidades de éxito de cada procedimiento), teniendo en cuenta que el riesgo puede verse modificado en el transcurso de la enfermedad. Además se deberían comentar otras alternativas como la donación de óvulos o la adopción.

### 4. Sobre estudios futuros

- Son necesarios estudios metodológicamente rigurosos, con número suficiente de pacientes oncológicas niñas y mujeres, con diferentes tipos de tumores, que permitan establecer la efectividad y seguridad de estos procedimientos terapéuticos de criopreservación de forma definitiva.
- Estos estudios deberían incluir de forma exhaustiva los datos de todo el proceso terapéutico, desde la selección de las pacientes, los resultados clínicos de efectividad y seguridad, y de seguimiento a medio y largo plazo.
- Sería interesante estudiar la efectividad y seguridad de la criopreservación para los diferentes grupos de edad (niñas, adolescentes, adultas jóvenes y adultas) no sólo por el criterio biológico sino por las implicaciones éticas y sociales que conllevan, y determinar las ventajas y desventajas en cada grupo.
- Los futuros estudios deberían incluir la importancia del consejo/ asesoramiento por parte de los profesionales, y tener en cuenta las preferencias de las pacientes con el fin de facilitar la toma de decisiones compartida.
- Estos estudios deberían generar la evidencia suficiente para establecer protocolos tanto en la aplicación de procedimientos de criopreservación, incorporando los avances tecnológicos que vayan surgiendo en el campo de la RA, como en la atención integral a las pacientes en los servicios de salud.

## 5. Recomendaciones recogidas en la literatura para niñas y mujeres con cáncer

- En mujeres adultas en edad fértil que deseen preservar la fertilidad se debe proponer la criopreservación de ovocitos cuando no es posible o no se quiere congelar embriones. Si no se puede retrasar el inicio de la terapia oncológica o si existe alto riesgo de recurrencia tumoral la opción más recomendable podría ser la OTC con o sin IVM de ovocitos y su posterior criopreservación.
- Para niñas prepuberales, la única tecnología posible es la OTC con o sin IVM de ovocitos y su posterior criopreservación.
- En niñas postpuberales, se podría optar por la COS y congelación de ovocitos.
- En mujeres de cualquier edad con tumores hematológicos no se recomendaría la OTC por el riesgo de reintroducir células malignas.
- En las mujeres en las que resulte factible se recomendaría combinar varios de los métodos existentes para incrementar las posibilidades de una gestación futura en caso de desearla.
- Hasta el momento, la OTC sólo debe ofrecerse como técnica de PF dentro de programas experimentales.



# Bibliografía

1. Siegel RL, Miller KD and Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
2. Society AC. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2016-2017. *Atlanta: American Cancer Society.* 2016.
3. Society AC. Cancer Facts & Figures 2017. *Atlanta: American Cancer Society.* 2017.
4. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R and Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:271-89.
5. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary C, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto AB, Lewis D, Chen H, Feuer E and Cronin K. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. *National Cancer Institute Bethesda, MD, [https://seercancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seercancer.gov/csr/1975_2014/).* 2017.
6. Gris-Martinez JM, Trillo-Urrutia L, Gomez-Cabeza JJ and Encabo-Duro G. Protective effect of GnRH analogues on the reproductive capacity of women with neoplasia or autoimmune disease who require chemotherapy. Final results of a phase ii clinical trial. *Med Clin (Barc).* 2016;146:97-103.
7. Argyle CE, Harper JC and Davies Mc. Oocyte cryopreservation: where are we now? . *Hum Reprod Update.* 2016;22:440-449.
8. Oncología SEd. Información sobre tipos de cáncer. Cáncer de mama. *Accesible en [www.seom.org](http://www.seom.org).* 2017.
9. Carneiro MM, Lamaita RM, Ferreira MCF and Silva-Filho AL. Fertility-preservation in endometrial cancer: Is it safe? review of the literature. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida.* 2016;20:232-239.
10. Munoz M, Santaballa A, Segui MA, Beato C, de la Cruz S, Espinosa J, Fonseca PJ, Perez J, Quintanar T and Blasco A. SEOM Clinical Guideline of fertility preservation and reproduction in cancer patients (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016;18:1229-1236.
11. Gilleland Marchak J, Elchuri SV, Vangile K, Wasilewski-Masker K, Mertens AC and Meacham LR. Perceptions of Infertility Risks Among Female Pediatric Cancer Survivors Following Gonadotoxic Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37:368-72.
12. Huser M, Zakova J, Smardova L, Crha I, Janku P, Hudecek R and Ventruba P. Combination of fertility preservation strategies in young women with recently diagnosed cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33:42-50.
13. Giannoccaro M, Minoia C, Rana A, Iacobazzi A, Lapietra A, Raimondi A, Kardhashi A, Trojano V and Guarini A. GNRH-analogous

- in young patients affected by hodgkin disease (HD) treated with ABVD. *Haematologica*. 2011;96:324-325.
14. Gris Martinez JM and Callejo Olmos J. Técnicas de preservación de la fertilidad. *Guías conjuntas de la Sociedad Española de Fertilidad y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*. Guía 27.
  15. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH and Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2500-2510.
  16. Fertilidad GdPdIFGdlSEd. Documento de recomendaciones para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama. *Editorial Glosa S L*. 2014.
  17. Gonzalez C, Devesa M, Boada M, Coroleu B, Veiga A and Barri PN. Combined strategy for fertility preservation in an oncologic patient: vitrification of in vitro matured oocytes and ovarian tissue freezing. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28:1147-1149.
  18. Gris Martinez JM, Callejo Olmos J and Perez Milan F. Preservation of fertility in women undergoing cytotoxic therapies. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:702-7.
  19. Chan JL and Wang ET. Oncofertility for women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2017;144:631-636.
  20. Fertilidad GdPdIFGdlSEd. Documento de recomendaciones para la preservación de la fertilidad en pacientes con enfermedad de Hodgkin. *Editorial Glosa S L*. 2014.
  21. Yasmin E, Balachandren N, Davies MC, Jones GL, Lane S, Mathur R, Webber L, Anderson RA and British Fertility S. Fertility preservation for medical reasons in girls and women: British fertility society policy and practice guideline. *Human fertility (Cambridge, England)*. 2018:1-24.
  22. Ladanyi C, Mor A, Christianson MS, Dhillon N and Segars JH. Recent advances in the field of ovarian tissue cryopreservation and opportunities for research. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34:709-722.
  23. De VM, Smitz J and Woodruff TK. Fertility preservation 2: Fertility preservation in women with cancer. *Lancet*. 2014;384:1302-1310.
  24. Dillon KE and Gracia CR. Pediatric and young adult patients and oncofertility. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13:161-173.
  25. Lambertini M, Del ML, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Jr., Pecatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De SC, Wallace WH, Partridge AH and Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016;14:1.

26. Salama M and Woodruff TK. New advances in ovarian autotransplantation to restore fertility in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34:807-822.
27. Massarotti C, Scaruffi P, Lambertini M, Remorgida V, Del ML and Anserini P. State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2017;57:50-57.
28. Noyes N, Melzer K, Druckenmiller S, Fino ME, Smith M and Knopman JM. Experiences in fertility preservation: lessons learned to ensure that fertility and reproductive autonomy remain options for cancer survivors. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30:1263-1270.
29. Woodruff TK. The emergence of a new interdisciplinary: oncofertility. *Cancer Treat Res.* 2007;138:3-11.
30. Goldfarb SB, Kamer SA, Oppong BA, Eaton A, Patil S, Junqueira MJ, Olcese C, Kelvin JF and Gemignani ML. Fertility Preservation for the Young Breast Cancer Patient. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1530-1536.
31. Hudson JN, Stanley NB, Nahata L, Bowman-Curci M and Quinn GP. New Promising Strategies in Oncofertility. *Expert Rev Qual Life Cancer Care.* 2017;2:67-78.
32. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet.* 1986;1:884-6.
33. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A and Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod.* 1999;14:3077-9.
34. Kuwayama M, Vajta G, Ieda S and Kato O. Comparison of open and closed methods for vitrification of human embryos and the elimination of potential contamination. *Reprod Biomed Online.* 2005;11:608-614.
35. ASRM. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertility and sterility.* 2013;99:37-43.
36. Doshida M, Nakajo Y, Toya M and Kyono K. A live birth from vitrified-warmed oocytes in a Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemia patient 5 years following allogeneic bone marrow transplantation and after a magnitude 9.0 earthquake in Japan. *Reproductive Medicine and Biology.* 2013;12:187-191.
37. Oktay K and Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med.* 2000;342:1919.
38. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B and van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;364:1405-10.
39. Hubinont C, Debieve F, Biard JM and Bernard P. Livebirth after cryopreserved ovarian tissue transplantation. *Lancet.* 2012;380:106; author reply 107; discussion 107-8.

40. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsepelidis S, Brachet C, Delbaere A, Devreker F and Ferster A. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod.* 2015;30:2107-9.
41. Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, Yaniv I, Ash S, Stemmer SM, Ben-Haroush A, Freud E, Kravarusic D, Sapir O and Fisch B. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Hum Reprod.* 2016;31:750-762.
42. Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F, Dechene J, Ferster A, Veys I, Fastrez M, Englert Y and Demeestere I. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod.* 2014;29:1931-1940.
43. Salama M, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G and Mallmann P. Updates in preserving reproductive potential of prepubertal girls with cancer: Systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;103:10-21.
44. Pavone ME, Confino R and Steinberg M. Female fertility preservation: a clinical perspective. *Minerva Ginecol.* 2016;68:458-465.
45. Donnez J and Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:1167-1170.
46. Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, Ernst E, Humaidan P and 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. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 2017;34:325-336.
47. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY and Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2013;99:1514-1522.
48. Andersen CY, Kristensen SG, Greve T and Schmidt KT. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in young female oncological patients. *Future Oncol.* 2012;8:595-608.
49. Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ, Kim JW and Yoon TK. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:1167-1170.
50. Milenkovic M, Gharemani M, Bergh A, Wallin A, Molne J, Fazlagic E, Eliassen E, Kahn J and Brannstrom M. The human postmenopausal ovary as a tool for evaluation of cryopreservation protocols towards whole ovary cryopreservation. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:453-460.

51. Brannstrom M and Diaz-Garcia C. Transplantation of female genital organs. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37:271-91.
52. Kasum M, Beketic-Oreskovic L, Peddi PF, Oreskovic S and Johnson RH. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;173:13-18.
53. Hourvitz A, Yerushalmi GM, Maman E, Raanani H, Elizur S, Brengauz M, Orvieto R, Dor J and Meirow D. Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield. *Reprod Biomed Online.* 2015;31:497-505.
54. de Vos M. Fertility preservation in women with cancer: in vitro maturation of oocytes. *Expert Review of Quality of Life in Cancer care.* 2016;1:127-135.
55. Fadini R, Dal CM, Mignini RM, Milani R, Fruscio R, Cantu MG, Brambillasca F and Coticchio G. Embryo transfer following in vitro maturation and cryopreservation of oocytes recovered from antral follicles during conservative surgery for ovarian cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29:779-781.
56. Huang JY, Chian RC, Gilbert L, Fleiszer D, Holzer H, Dermitas E, Elizur SE, Gidoni Y, Levin D, Son WY and Tan SL. Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients. *Am J Surg.* 2010;200:177-183.
57. Park CW, Lee SH, Yang KM, Lee IH, Lim KT, Lee KH and Kim TJ. Cryopreservation of in vitro matured oocytes after ex vivo oocyte retrieval from gynecologic cancer patients undergoing radical surgery. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43:119-125.
58. Segers I, Mateizel I, Van Moer E, Smitz J, Tournaye H, Verheyen G and De Vos M. In vitro maturation (IVM) of oocytes recovered from ovariectomy specimens in the laboratory: a promising "ex vivo" method of oocyte cryopreservation resulting in the first report of an ongoing pregnancy in Europe. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:1221-31.
59. Shirasawa H, Kumazawa Y, Sato W, Ono N and Terada Y. In vitro maturation and cryopreservation of oocytes retrieved from intra-operative aspiration during second enucleation for ovarian tumor: A case report. *Gynecologic oncology reports.* 2017;19:1-4.
60. Revel A, Koler M, Simon A, Lewin A, Laufer N and Safran A. Oocyte collection during cryopreservation of the ovarian cortex. *Fertil Steril.* 2003;79:1237-1239.
61. Bedoschi G, Turan V and Oktay K. Utility of GnRH-agonists for fertility preservation in women with operable breast cancer: Is it protective? *Current Breast Cancer Reports.* 2013;5:302-308.

62. Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziel A and Ron-El R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;97:125-33.
63. Poirot C, Sitbon L, Fortin A, Berthaut I, Jaudi S, Anastacio A and Prades M. Fertility and cancer. *Presse Med.* 2013;42:1513-1520.
64. Escudero E. Ovarian stimulation in assisted reproduction. *Rev peru ginecol obstet.* 2012;58:191-199.
65. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D and Klingmuller D. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1994;9:788-91.
66. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Taieb J, Selva J and Frydman R. Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetorelix) on day 8 of in-vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum Reprod.* 1995;10:1382-6.
67. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS and Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD001750.
68. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfoutouh I and van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD008046.
69. Moffat R and Guth U. Preserving fertility in patients undergoing treatment for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2014;6:93-101.
70. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P and Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2014;101:147-53.
71. Almeida-Santos T, Moura-Ramos M, Melo C and Sousa AP. Should letrozole-gonadotropin stimulation be the first choice for young cancer patients desiring oocyte cryopreservation? *Human Reproduction.* 2015;30:i322.
72. Simi G, Papini F, Artini P, Obino M and Cela V. Oocyte cryopreservation in breast cancer Patients: A retrospective analysis of single university centre. *Gynecological Endocrinology.* 2016;32:77.
73. Checa MA, Brassesco M, Sastre M, Gomez M, Herrero J, Marque L, Brassesco A and Espinos JJ. Random-start GnRH antagonist for emergency fertility preservation: a self-controlled trial. *Int J Womens Health.* 2015;7:219-25.

74. Cakmak H and Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27:215-21.
75. Keskin U, Ercan CM, Yilmaz A, Babacan A, Korkmaz C, Duru NK and Ergun A. Random-start controlled ovarian hyperstimulation with letrozole for fertility preservation in cancer patients: case series and review of literature. *J Pak Med Assoc.* 2014;64:830-2.
76. Kasum M, Simunic V, Oreskovic S and Beketic-Oreskovic L. Fertility preservation with ovarian stimulation protocols prior to cancer treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30:182-186.
77. Letourneau JM, Sinha N, Wald K, Harris E, Quinn M, Imbar T, Mok-Lin E, Chien AJ and Rosen M. Random start ovarian stimulation for fertility preservation appears unlikely to delay initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Hum Reprod.* 2017;32:2123-2129.
78. Dahhan T, Balkenende EME, Beerendonk CCM, Fleischer K, Stoop D, Bos AME, Lambalk CB, Schats R, van Golde RJT, Schipper I, Louwe LA, Cantineau AEP, Smeenk MJJ, de Bruin JP, Reddy N, Kopeika Y, van der Veen F, van Wely M, Linn SC and Goddijn M. Stimulation of the ovaries in women with breast cancer undergoing fertility preservation: Alternative versus standard stimulation protocols; the study protocol of the STIM-trial. *Contemporary clinical trials.* 2017;61:96-100.
79. Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger WL, Friedlander M, Gilchrist RB, Walters KA and Abbott JA. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Human reproduction (Oxford, England).* 2017;32:1033-1045.
80. Kim J, Turan V and Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1364-71.
81. Martinez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A and Garcia-Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reprod Biomed Online.* 2014;29:722-728.
82. Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, Kuchuk I, Hourvitz A, Levron J, Mozer-Mendel M, Brengauz M, Biderman H, Manela D, Catane R, Dor J, Orvieto R and Kaufman B. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril.* 2014;102:488-495 e3.
83. Kuwayama M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: the Cryotop method. *Theriogenology.* 2007;67:73-80.

84. Vajta G, Rienzi L and Ubaldi FM. Open versus closed systems for vitrification of human oocytes and embryos. *Reprod Biomed Online*. 2015;30:325-33.
85. Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Remohi J and Pellicer A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertil Steril*. 2013;99:1485-1495.
86. Vanderzwalmen P, Zech N, Prapas Y, Panagiotidis Y, Papatheodorou A, Lejeune B, Jareno D, Vanderzwalmen S and Ectors F. Closed carrier device: a reality to vitrify oocytes and embryos in aseptic conditions. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2010;38:541-6.
87. Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertility and sterility*. 2017.
88. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013;99:37-43.
89. Cobo A and Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011;96:277-85.
90. VerMilyea M and Brewer A. Appendix D: Irvine Scientific((R)) Vitrification System. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2017;1568:317-334.
91. Larman MG. Appendix E: Rapid-i(TM): Closed Vitrification Device by Vitrolife. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2017;1568:335-342.
92. Huober-Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T, Germeyer A, Stute P and von WM. Improving fertility preservation in cancer: ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined. *Fertil Steril*. 2011;95:342-344.
93. Curiel B, Prieto MA, Muñoz J and Banderas E. Severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:184-187.
94. Mai Q, Hu X, Yang G, Luo Y, Huang K, Yuan Y and Zhou C. Effect of letrozole on moderate and severe early-onset ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk women: a prospective randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216:42.e1-42.e10.
95. Kahyaoglu S, Yilmaz B and Isik AZ. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical aspects of ovulation induction agents: A review of the literature. *J Turk ger Gynecol Assoc*. 2017;18:48-55.
96. Dittrich R, Lotz L, Mueller A, Hoffmann I, Wachter DL, Amann KU, Beckmann MW and Hildebrandt T. Oncofertility: combination of ovarian stimulation with subsequent ovarian tissue extraction on the day of oocyte retrieval. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:19.

97. Castillo JC, Humaidan P and Bernabeu R. Pharmaceutical options for triggering of final oocyte maturation in ART. *Biomed Res Int.* 2014;2014:580171.
98. Humaidan P, Kol S and Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update.* 2011;17:510-524.
99. Tang H, Mourad S, Zhai SD and Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD008605.
100. Puñal-Riobóo E, Baños Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñares Pego Y, Molina López T and M. LG. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-tj.* 2016.
101. JA2 E. HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments. 2015.
102. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG and Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
103. Sanfilippo S, Canis M, Smitz J, Sion B, Darcha C, Janny L and Brugnon F. Vitrification of human ovarian tissue: a practical and relevant alternative to slow freezing. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13.
104. (IHE) IoHE. Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. *Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2014 Available from: <http://www.iheca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about>.* 2014.
105. Perrin J, Saias-Magnan J, Broussais F, Bouabdallah R, D'Ercole C and Courbiere B. First French live-birth after oocyte vitrification performed before chemotherapy for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33:663-666.
106. Druckenmiller S, Goldman KN, Labella PA, Fino ME, Bazzocchi A and Noyes N. Successful Oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged Cancer Survivors. *Obstet Gynecol.* 2016;127:474-480.
107. Tsai YY, Chen SU, Shieh CJ, Yao YL, Yang YS and Chen CD. Live birth after single embryo transfer of autologous cryopreserved oocytes from a patient with myelodysplastic syndrome who underwent allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *J Formos Med Assoc.* 2014;113:966-969.
108. Alvarez M, Sole M, Devesa M, Fabregas R, Boada M, Tur R, Coroleu B, Veiga A and Barri PN. Live birth using vitrified--warmed oocytes

- in invasive ovarian cancer: case report and literature review. *Reprod Biomed Online*. 2014;28:663-668.
109. da Motta EL, Bonavita M, Alegretti JR, Chehin M and Serafini P. Live birth after 6 years of oocyte vitrification in a survivor with breast cancer. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31:1397-1400.
  110. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martinez M, Carmona L and Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril*. 2013;99:1994-1999.
  111. Pacheco F and Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reprod Sci*. 2017;1933719117702251.
  112. Donnez J and Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377:1657-1665.
  113. Meirou D, Ra'anani H, Shapira M, Brenghausen M, Derech CS, Aviel-Ronen S, Amariglio N, Schiff E, Orvieto R and Dor J. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. *Fertil Steril*. 2016;106:467-474.
  114. Kolp LA and Hubayter Z. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: a procedure with promise, risks, and a need for a registry. *Fertil Steril*. 2011;95:1879-86.
  115. Zhou XH, Zhang D, Shi J and Wu YJ. Comparison of vitrification and conventional slow freezing for cryopreservation of ovarian tissue with respect to the number of intact primordial follicles: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95.
  116. Coulter A and Collins A. MAKING SHARED DECISION-MAKING A REALITY. No decision about me, without me. *The King's Fund*. 2011.
  117. Flink DM, Sheeder J and Kondapalli LA. A Review of the Oncology Patient's Challenges for Utilizing Fertility Preservation Services. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017;6:31-44.
  118. Goossens J, Delbaere I, Van LA, Beeckman D, Verhaeghe S and Van HA. Cancer patients' and professional caregivers' needs, preferences and factors associated with receiving and providing fertility-related information: a mixed-methods systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2014;51:300-319.
  119. Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, Smith E, Skull J and Ledger W. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum Reprod Update*. 2017:1-25.
  120. Hershberger PE, Sipsma H, Finnegan L and Hirshfeld-Cytron J. Reasons Why Young Women Accept or Decline Fertility Preservation

- After Cancer Diagnosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2016;45:123-134.
121. Benedict C, Shuk E and Ford JS. Fertility Issues in Adolescent and Young Adult Cancer Survivors. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2016;5:48-57.
  122. Richter D, Geue K, Sender A, Paasch U, Brahler E, Stobel-Richter Y and Ernst J. Medical consultations about fertility preservation with haematological patients of childbearing age: A qualitative study. *Eur J Oncol Nurs.* 2016;21:146-152.
  123. Inhorn MC, Birenbaum-Carmeli D and Patrizio P. Medical egg freezing and cancer patients' hopes: Fertility preservation at the intersection of life and death. *Soc Sci Med.* 2017;195:25-33.
  124. Inhorn MC, Birenbaum-Carmeli D, Westphal LM, Doyle J, Gleicher N, Meirow D, Raanani H, Dirnfeld M and Patrizio P. Medical egg freezing: the importance of a patient-centered approach to fertility preservation. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35:49-59.
  125. von WM, Giesecke D, Germeyer A, Lawrenz B, Henes M, Nawroth F, Friebel S, Rohde A, Giesecke P and Denschlag D. Characteristics and attitudes of women in relation to chosen fertility preservation techniques: a prospective, multicenter questionnaire-based study with 144 participants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;201:12-17.
  126. Li N, Jayasinghe Y, Kemertzis MA, Moore P and Peate M. Fertility Preservation in Pediatric and Adolescent Oncology Patients: The Decision-Making Process of Parents. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2017;6:213-222.
  127. Taylor JF and Ott MA. Fertility Preservation after a Cancer Diagnosis: A Systematic Review of Adolescents', Parents', and Providers' Perspectives, Experiences, and Preferences. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29:585-598.
  128. Barlevy D, Wangmo T, Elger BS and Ravitsky V. Attitudes, Beliefs, and Trends Regarding Adolescent Oncofertility Discussions: A Systematic Literature Review. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2016;5:119-134.
  129. Goncalves V and Quinn GP. Review of fertility preservation issues for young women with breast cancer. *Hum Fertil (Camb).* 2016;19:152-165.
  130. Vindrola-Padros C, Dyer KE, Cyrus J and Lubker IM. Healthcare professionals' views on discussing fertility preservation with young cancer patients: a mixed method systematic review of the literature. *Psychooncology.* 2017;26:4-14.
  131. Hammarberg K, Kirkman M, Stern C, McLachlan RI, Gook D, Rombouts L, Vollenhoven B and Fisher JRW. Cryopreservation of reproductive material before cancer treatment: a qualitative study of health

- care professionals' views about ways to enhance clinical care. *BMC Health Serv Res.* 2017;17:343.
132. Garrido-Colino C, Lassaletta A, Vazquez MA, Echevarria A, Gutierrez I, Andion M, Berlanga P and en representacion del Comite de Adolescentes de la S. Current situation on fertility preservation in cancer patients in Spain: Level of knowledge, information, and professional involvement. *An Pediatr (Barc).* 2017;87:3-8.
  133. Abe A, Kuwahara A, Iwasa T, Nishimura M and Irahara M. A survey on fertility management in young women of reproductive age treated with chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2016;21:1183-1190.
  134. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET and Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;JCO2018781914.
  135. Martinez F and International Society for Fertility Preservation E-AEWG. 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;108:407-415 e11.
  136. NICE. Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline (CG156). *Last updated: September 2017.* 2017.
  137. Guidelines NCPGiON. Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology. *NCCN Guidelines.* 2017.
  138. Haddadi M, Muhammadnejad S, Sadeghi-Fazel F, Zandieh Z, Rahimi G, Sadighi S, Akbari P, Mohagheghi MA, Mosavi-Jarrahi A and Amanpour S. Systematic review of available guidelines on fertility preservation of young patients with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:1057-1062.
  139. Ethics Committee of American Society for Reproductive M. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100:1224-31.
  140. Practice TACoOaGCoG. Oocyte Cryopreservation. *Committee Opinion.* 2016.
  141. SIGN. Long term follow up of survivors of childhood cancer. A national clinical guideline. *Edinburgh: SIGN.* 2013;SIGN publication no. 132.
  142. Fertilidad SEd. *La Infertilidad en España: Situación Actual y Perspectivas.* Las Matas, Madrid; 2011.
  143. Yang D, Brown SE, Nguyen K, Reddy V, Brubaker C and Winslow KL. Live birth after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvested before cancer treatment. *Fertil Steril.* 2007;87:1469 e1-4.

144. Kim SY, Kim SK, Lee JR and Woodruff TK. Toward precision medicine for preserving fertility in cancer patients: existing and emerging fertility preservation options for women. *J Gynecol Oncol.* 2016;27:e22.
145. Torra-Massana M and Esbert M. Cáncer, esterilidad y técnicas de reproducción asistida. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica.* 2016;3:159-168.
146. Poirot C, Guerin F, Yakouben K, Prades M, Martelli H and Brugieres L. Ovarian tissue cryopreservation in girls. *Bull Acad Natl Med.* 2013;197:887-898.
147. Tosoni A, Balestrini D and Brandes AA. Fertility preservation in women with CNS tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17:439-445.
148. Stigliani S, Moretti S, Anserini P, Casciano I, Venturini PL and Scaruffi P. Storage time does not modify the gene expression profile of cryopreserved human metaphase II oocytes. *Hum Reprod.* 2015;30:2519-26.
149. Montserrat PS. Preservación de la fertilidad de la mujer: Vitricación de ovocitos. *Rev Rol Enferm.* 2015;38:40-43.
150. Chian RC, Wang Y and Li YR. Oocyte vitrification: advances, progress and future goals. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31:411-20.
151. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martinez M, Carmona L and Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril.* 2013;99:1994-9.
152. Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR and Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril.* 2016;105:459-66 e2.
153. von WM, Dittrich R, Liebenthron J, Nawroth F, Schuring AN, Bruckner T and Germeyer A. Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women. *Reprod Biomed Online.* 2015;31:605-612.
154. Cao YX and Chian RC. Fertility preservation with immature and in vitro matured oocytes. *Semin Reprod Med.* 2009;27:456-464.
155. Levi-Setti PE, Borini A, Patrizio P, Bolli S, Vigilano V, De Luca R and Scaravelli G. ART results with frozen oocytes: data from the Italian ART registry (2005-2013). *J Assist Reprod Genet.* 2016;33:123-8.
156. Martinez-Burgos M, Herrero L, Megias D, Salvanes R, Montoya MC, Cobo AC and Garcia-Velasco JA. Vitrification versus slow freezing of oocytes: effects on morphologic appearance, meiotic spindle configuration, and DNA damage. *Fertil Steril.* 2011;95:374-7.
157. Glujovsky D, Riestra B, Sueldo C, Fisz bajn G, Repping S, Nodar F, Papier S and Ciapponi A. Vitrification versus slow freezing for women

- undergoing oocyte cryopreservation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD010047.
158. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, Vanderpoel S and Racowsky C. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017;23:139-155.
  159. Potdar N, Gelbaya TA and Nardo LG. Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2014;29:159-76.
  160. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A and Remohi J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril*. 2014;102:1006-1015 e4.
  161. Youm HS, Choi JR, Oh D and Rho YH. Closed versus open vitrification for human blastocyst cryopreservation: A meta-analysis. *Cryobiology*. 2017;77:64-70.
  162. Gosden R. Cryopreservation: a cold look at technology for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2011;96:264-268.
  163. Zhang L, Yan LY, Zhi X, Yan J and Qiao J. Female fertility: is it safe to “freeze?”. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128:390-7.
  164. Morris JK, Springett AL, Greenlees R, Loane M, Addor MC, Arriola L, Barisic I, Bergman JEH, Csaky-Szunyogh M, Dias C, Draper ES, Garne E, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Lynch C, McDonnell R, Nelen V, Neville AJ, O’Mahony M, Pierini A, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Kurinczuk J, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D and Dolk H. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PLoS One*. 2018;13:e0194986.
  165. Lanzoni M, Morris J, Garne E, Loane M and Kinsner-Ovaskainen A. European Monitoring of Congenital Anomalies. JRC-EUROCAT Report on Statistical Monitoring of Congenital Anomalies (2006 - 2015) *EUR 29010 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2017, ISBN 978-92-79-77304-4, doi:102760/955289, PUBSY No JRC109868 2017*.
  166. Romero A, Díaz A, Fornieles Y, Calero L, Irala FJ and López MM. *Anomalías congénitas: Servicio de producto sanitario. Subdirección de Análisis y Control Interno. Dirección General del Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2011*.
  167. Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, van der Ven K, van der Ven HH, Liebenthron J, Korell M, Frambach T, Sutterlin M, Schwab R, Seitz S, Muller A, von Wolff M, Haberlin F, Henes M, Winkler-Crepaz K, Krussel JS, Germeyer A and Toth B. Fertility protection: complications of

- surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reprod Biomed Online*. 2018;36:188-196.
168. Zhen X, Qiao J, Ma C, Fan Y and Liu P. Intraperitoneal bleeding following transvaginal oocyte retrieval. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;108:31-4.
  169. Andersen CY, Bollerup AC and Kristensen SG. Defining quality assurance and quality control measures in connection with ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a call to action. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2018.
  170. Rosendahl M, Greve T and Andersen CY. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30:11-24.
  171. Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkiaer E, Kjeldsen L, Andersen MK and Andersen CY. Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. *Fertil Steril*. 2010;94:2186-2190.
  172. Dolmans MM, Iwahara Y, Donnez J, Soares M, Vaerman JL, Amorim CA and Poirel H. Evaluation of minimal disseminated disease in cryopreserved ovarian tissue from bone and soft tissue sarcoma patients. *Human Reproduction*. 2016;31:2292-2302.
  173. Oktay K, Turkcuoglu I and Rodriguez-Wallberg KA. Four spontaneous pregnancies and three live births following subcutaneous transplantation of frozen banked ovarian tissue: what is the explanation? *Fertil Steril*. 2011;95:804-810.
  174. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I, Cobo A, Remohi J and Pellicer A. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertility and sterility*. 2018.
  175. Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C and Dolmans MM. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2017;32:1046-1054.
  176. Lotz L, Maktabi A, Hoffmann I, Findeklee S, Beckmann MW and Dittich R. Ovarian tissue cryopreservation and retransplantation--what do patients think about it? *Reprod Biomed Online*. 2016;32:394-400.
  177. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, Jeppesen JV, Fedder J, Ernst E and Andersen CY. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod*. 2015;30:2838-2845.
  178. Anderson RA, Wallace WH and E.E. T. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: clinical and research perspectives. *Human Reproduction Open*. 2017:1-9.

179. Ellenbogen A, Shavit T and Shalom-Paz E. IVM results are comparable and may have advantages over standard IVF. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014;6:77-80.
180. Prasath EB, Chan ML, Wong WH, Lim CJ, Tharmalingam MD, Hendricks M, Loh SF and Chia YN. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod.* 2014;29:276-278.
181. Runco DV, Taylor JF and Helft PR. Ethical Barriers in Adolescent Oncofertility Counseling. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39:56-61.
182. Goodman A. Oncofertility for Adolescents: When Parents and Physicians Disagree about Egg Cryopreservation for a Mature Minor. *AMA Journal of Ethics.* 2015;17:826-833.
183. Linkeviciute A, Peccatori FA, Sanchini V and Boniolo G. Oocyte cryopreservation beyond cancer: tools for ethical reflection. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:1211-1220.
184. McDougall RJ, Gillam L, Delany C and Jayasinghe Y. Ethics of fertility preservation for prepubertal children: should clinicians offer procedures where efficacy is largely unproven? *J Med Ethics.* 2018;44:27-31.
185. Li N, Jayasinghe Y, Kemertzis MA, Moore P and Peate M. Fertility Preservation in Pediatric and Adolescent Oncology Patients: The Decision-Making Process of Parents. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2016.
186. Rodriguez SB, Campo-Engelstein L, Clayman ML, Knapp C, Quinn G, Zoloth L and Emanuel L. Pathways toward the future: points to consider for oncofertility oversight. *J Cancer Surviv.* 2013;7:140-145.
187. McLeod C. Morally justifying oncofertility research. In: T. K. Woodruff, L. Zoloth and L. Campo-Engelstein, eds. *Oncofertility: Ethical, Legal, Social, and Medical Perspectives* New York: NY, Springer; 2010: 187-194.
188. Asch A. The lessons of oncofertility for assisted reproduction. In: T. K. Woodruff, L. Zoloth and L. Campo-Engelstein, eds. *Oncofertility: Ethical, Legal, Social, and Medical Perspectives* New York: Springer; 2010: 181-186.
189. Harada M and Osuga Y. Where are oncofertility and fertility preservation treatments heading in 2016? *Future Oncol.* 2016;12:2313-2321.
190. Carvalho BR, Kliemchen J and Woodruff TK. Ethical, moral and other aspects related to fertility preservation in cancer patients. *JBRA Assist Reprod.* 2017;21:45-48.
191. Segers I, Mateizel I, Van ME, Smitz J, Tournaye H, Verheyen G and De VM. In vitro maturation (IVM) of oocytes recovered from ovariectomy specimens in the laboratory: a promising *ex vivo* method of oocyte cryopreservation resulting in the first report of an ongoing pregnancy in Europe. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:1221-1231.

192. Jenninga E, Louwe LA, Peters AA, Nortier JW and Hilders CG. Timing of fertility preservation procedures in a cohort of female patients with cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;160:170-173.
193. Takae S, Sugishita Y, Yoshioka N, Hoshina M, Horage Y, Sato Y, Nishijima C, Kawamura K and Suzuki N. The role of menstrual cycle phase and AMH levels in breast cancer patients whose ovarian tissue was cryopreserved for oncofertility treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:305-312.
194. Cayrac M, Rafii A, Vincens C, Brunet C, Monforte M, Vintejou E, Loup V, Hamamah S, Ferrieres A, Rathat G, Dechaud H, Hedon B and Bringer-Deutsch S. Oncofertility program at the Montpellier university hospital 2 years after. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;44:532-540.
195. Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, Huang J, Holzer H, Chian RC, Son WY and Tan SL. Fertility preservation for breast-cancer patients using IVF followed by oocyte or embryo vitrification. *Reprod Biomed Online.* 2010;21:566-571.
196. Bedoschi GM, de Albuquerque FO, Ferriani RA and Navarro PA. Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: case reports and review of the literature. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27:491-494.
197. Oktay K, Buyuk E, Rodriguez-Wallberg KA and Sahin G. In vitro maturation improves oocyte or embryo cryopreservation outcome in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. *Reprod Biomed Online.* 2010;20:634-638.
198. Whyte JS, Hawkins E, Rausch M and Hershlag A. In vivo oocyte retrieval in a young woman with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;124:484-486.
199. Gavriloja-Jordan L, Rowe MS, Ballenger CA, Mersereau JE and Hayslip CC. Emergent Oocyte Cryopreservation with a Novel Ovarian Transposition Technique in a Colorectal Cancer Patient: A Combined Approach for Fertility Preservation. A Case Report. *J Reprod Med.* 2015;60:354-358.
200. Brezina PR, Ding J, Ke RW, Klosky JL and Tillmanns TD. Fertility Preservation Through Oocyte Cryopreservation in a Patient with Ovarian Dysgerminocarcinoma: A Case Report. *J Reprod Med.* 2015;60:441-444.
201. Noyes N, Boldt J and Nagy ZP. Oocyte cryopreservation: is it time to remove its experimental label? *J Assist Reprod Genet.* 2010;27:69-74.
202. Stoop D, Van LL, Paquay R, Fatemi H, Blockeel C, De VM, Camus M, Van den Abbeel E and Devroey P. Offering excess oocyte aspiration and vitrification to patients undergoing stimulated artificial insemina-

- tion cycles can reduce the multiple pregnancy risk and accumulate oocytes for later use. *Hum Reprod.* 2010;25:1213-1218.
203. Danis RB, Pereira N and Elias RT. Random Start Ovarian Stimulation for Oocyte or Embryo Cryopreservation in Women Desiring Fertility Preservation Prior to Gonadotoxic Cancer Therapy. *Current pharmaceutical biotechnology.* 2017.
  204. Creux H, Monnier P, Son WY, Tulandi T and Buckett W. Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertility and sterility.* 2017;107:198-204.
  205. Khalili MA, Shahedi A, Ashourzadeh S, Nottola SA, Macchiarelli G and Palmerini MG. Vitrification of human immature oocytes before and after in vitro maturation: a review. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 2017.
  206. Morewood T, Getreu N, Fuller B, Morris J and Hardiman P. The effect of thawing protocols on follicle conservation in human ovarian tissue cryopreservation. *Cryo letters.* 2017;38:137-144.
  207. Giraudi S, Lambertini M, Anserini P, Poggio F, Iacono G, Abate A, Pastorino S, Levaggi A, D'Alonzo A, Vaglica M, Rossi G, Blondeaux E, Sozzi F, Bighin C, Miglietta L, Pronzato P and Del Mastro L. Prospective study of fertility preservation strategies in young early breast cancer patients: The PREFER (PREgnancy and FERTility) trial. *Annals of Oncology.* 2015;26:vi11.
  208. Mulas F, Demontis MG, Graziella P, Usai V, Podda I, Cugusi C, Fratta S and Monni G. Cryopreservation of ovarian tissue in neoplastic patients at high risk of premature ovarian failure: A single center experience. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2015;9:351.
  209. Tsuzuki Y, Kikuchi B, Otuka A, Kasahara H, Koizumi A, Endo S, Miyakuni Y, Suzuki C, Tajima A, Nojima M and Yoshida K. Oophorectomies conducted for ovarian tissue cryopreservation to avoid iatrogenic sterility in patients receiving treatment for malignant tumor. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2016;42:61.
  210. Viviani S, Somigliana E, Mangili G, Soldarini M, Paffoni A, Papaleo E, Devizzi L, Dodero A, Farina L, Filippi F, Sigismondi C, Raspagliesi F and Corradini P. Cryopreservation of mature oocytes to preserve fertility is feasible without treatment delay in young adult lymphoma patients. *Haematologica.* 2016;101:595-596.
  211. Takahashi S, Sakurai A, Ueki H, Noguchi Y, Igarashi S and Sunami S. Preservation of fertility in pediatric patients with hematologic malignancies. *Pediatric Blood and Cancer.* 2017;64:S101-S102.
  212. Smardova L, Huser M, Michalka J, Zakova J, Kral Z, Crha I, Janikova A, Krizova L, Mayer J and Ventruba P. Combination of fertility pre-

- ervation strategies in young women with recently diagnosed hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 2013;98:61-62.
213. Peek R, Westphal JR, Van Dongen AJCM, Loonen JJ, Braat DDM and Beerendonk CCM. Fertility preservation by ovarian tissue cryopreservation after limited gonadotoxic chemotherapy in a 10-year-old ewing sarcoma patient. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 2014;3:92-95.
  214. Novella-Maestre E, Rodriguez-Iglesias B, Herraiz S, Verdeguer A, Pellicer A and Andrés MM. Gonadal effects of acute leukaemia treatment in prepubertal girls. *Human Reproduction*. 2014;29:i99.
  215. Libertini M, Ottolina J, Giorgione V, Vailati S, Terenziani M, Casali PG, Bertulli R and Mangili G. Fertility status and preservation in chemo-naive adult female patients with high-grade sarcomas. *European Journal of Cancer*. 2015;51:S692.
  216. Lambertini M, Anserini P, Fontana V, Abate A, Sozzi F, Merlo F, Pronzato P, Bighin C, Levaggi A, D'Alonzo A, Giraudi S, Iacono G, Miglietta L, Poggio F and Del Mastro L. Prospective observational study on fertility preservation in young early breast cancer patients: The PREFER (Pregnancy and Fertility) trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31.
  217. Fabbri R, Macciocca M, Vicenti R, Piccaluga PP, Sabattini E, Gazzola A, Mannu C, Paradisi R and Rossi S. Safety of cryopreserved ovarian tissue autotransplantation in leukaemia patients. *Human Reproduction*. 2015;30:i330-i331.
  218. Kojima Y, Tsuchiya K, Nishijima C, Suzuki N and Tsugawa K. Our act on fertility preservation for young breast cancer patients in our single institute. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34.
  219. Bastings L, Baysal O, Beerendonk CC, Braat DD and Nelen WL. Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients. *Hum Reprod*. 2014;29:2228-2237.
  220. Barri P and Pellicer A. Fertility preservation: moving ahead faster than expected! *J Assist Reprod Genet*. 2014;31:3-5.
  221. Henes M, Neis F, Kramer B, Walter C, Brucker S, von WM, Rothmund R, Lawrenz B and Rall K. Possibilities of fertility preservation in young patients with ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2014;34:3851-3854.
  222. Lawrenz B, Jauckus J, Kupka MS, Strowitzki T and von WM. Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:651-656.
  223. von WM, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F and Lawrenz B. Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lym-

- phoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:427-435.
224. Lawrenz B, Neunhoeffler E, Henes M, Lessmann-Bechle S, Kramer B and Fehm T. Management of fertility preservation in young breast cancer patients in a large breast cancer centre. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282:547-551.
  225. Klock SC, Zhang JX and Kazer RR. Fertility preservation for female cancer patients: early clinical experience. *Fertil Steril*. 2010;94:149-155.
  226. Rudick B, Opper N, Paulson R, Bendikson K and Chung K. The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil Steril*. 2010;94:2642-2646.
  227. Noyes N, Labella PA, Grifo J and Knopman JM. Oocyte cryopreservation: a feasible fertility preservation option for reproductive age cancer survivors. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27:495-499.
  228. Korte E, Balcerek M and Borgmarin-Staudt A. Fertility impairment and possibilities of fertility protection following childhood cancer. *Padiatrische Praxis*. 2016;87:61-68.
  229. La Sala GB, Capodanno F, Valli B, Rondini I, Villani MT and Nicoli A. Live birth from oocytes cryopreserved with slow-freezing protocol and thawed after 6 years of storage. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29:277-279.
  230. Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, Colamaria S, Sapienza F and Ubaldi F. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod*. 2010;25:66-73.
  231. Martinez F, Clua E, Devesa M, Rodriguez I, Arroyo G, Gonzalez C, Sole M, Tur R, Coroleu B and Barri PN. 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*. 2014;102:1307-1311.
  232. Grifo JA and Noyes N. Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril*. 2010;93:391-396.
  233. Gunasheela S, Gunasheela D, Jaykumar A, Hiremath N and Son WY. Live birth after in vitro maturation and vitrification of immature oocytes retrieved from conventional IVF cycle: a case report. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29:1073-1076.
  234. Kim TJ and Hong SW. Successful live birth from vitrified oocytes after 5 years of cryopreservation. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28:73-76.
  235. Gamzatova ZK, Komlichenko EV, Kostareva AA, Galagudza MM, Berlev IV, Urmanceeva AF, Ulrikh EA, Malashicheva AB, Belyako-

- va MV and Molotkova MY. Possibilities of cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in cancer patients. *Vopr Onkol.* 2015;61:199-204.
236. Li L, Wu L, Zhang R, Zhang G, Li N, Li X and Yuan G. Clinical analysis of ovarian preservation for stage I endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2014;49:260-264.
237. Chen H, Wang B, Xu ZP and Sun HX. Clinical outcomes of fresh versus cryopreserved-thawed embryo transfer in high-risk patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2014;20:1008-1011.
238. Huser M, Zakova J, Crha I, Smardova L, Kral Z, Revel A and Ventruba P. Ovarian tissue cryopreservation in cancer patients--six years of clinical experience. *Ceska Gynekol.* 2012;77:118-126.
239. Burmeister L, Kovacs GT and Osianlis T. First Australian pregnancy after ovarian tissue cryopreservation and subsequent autotransplantation. *Med J Aust.* 2013;198:158-159.
240. Isachenko V, Isachenko E, Keck G, Dittrich R, Montag M, van d, V, Mallmann P, Muller A, Distler W, Beckmann MW and Rahimi G. First live birth in germany after re-transplantation of cryopreserved ovarian tissue: original device for initiation of ice formation. *Clin Lab.* 2012;58:933-938.
241. HAYES I. Ovarian Tissue Cryopreservation for Preservation of Fertility in Adult Women Undergoing Gonadotoxic Cancer Treatment. *Lansdale: HAYES, Inc Healthcare Technology Brief Publication.* 2016.
242. Porcu E, Cipriani L, Damiano G, Bazzocchi A, Bianchi A, Albonetti F, Fabbri F, Dall'O F, Orsili I, Maestri S, Notarangelo L, Rossi S, Orazi L and Venturoli S. Oocyte cryopreservation after ovarian stimulation with gonadotropin and letrozole to save fertility in breast cancer. *Human Reproduction.* 2014;29:i236.
243. Takae S, Sugihita Y, Yoshioka N, Nakajima M, Nishijima C, Iwahata H, Horage Y, Kawamura K and Suzuki N. The role of menstrual cycle phase and AMH levels in young breast cancer patients whose ovarian tissue was cryopreserved for fertility preservation. *Human Reproduction.* 2015;30:i329-i330.
244. Bastings L, Westphal JR, Beerendonk CC, Braat DD and Peek R. Unknown risk of the reintroduction of malignant cells in a Danish cohort of women autotransplanted with ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2011;95:e52.
245. Uzelac PS, Delaney AA, Christensen GL, Bohler HC and Nakajima ST. Live birth following in vitro maturation of oocytes retrieved from extracorporeal ovarian tissue aspiration and embryo cryopreservation for 5 years. *Fertil Steril.* 2015;104:1258-1260.



# Anexo I. Estrategias de búsqueda

## 1. PubMed

Fecha de búsqueda: 13/02/2017 y reactualización el 21/05/2017.

Estrategia de búsqueda en PubMed:

#1	("oocytes"[MeSH Terms] OR "oocytes"[All Fields] OR "oocyte"[All Fields])
#2	("ovary"[MeSH] OR "ovary"[All Fields] OR "ovar*" [All Fields] OR "ovarian tissue"[All Fields] OR "ovary transplantation"[All Fields] OR "ovarian graft"[All Fields])
#3	("cryopreservation"[MeSH Terms] OR "cryopreservation"[All Fields] OR "cryopreserved"[All Fields] OR "vitrification"[MeSH Terms] OR "vitrification"[All Fields] OR "vitrified"[All Fields] OR "slow freezing"[MeSH Terms] OR "slow freezing"[All Fields])
#4	("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "malignan*" [All Fields] OR "tumour*" [All Fields] OR "tumor*" [All Fields] OR "lymphoma"[All Fields] OR "leukemia"[All Fields] OR "leukaemia"[All Fields] OR "cancer*" [All Fields] OR "oncology patients"[All Fields] OR "female cancer patients"[All Fields] OR "oncofertility"[All Fields] OR "fertility preservation cancer"[All Fields])
#5	#1 AND #3 AND #4 Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans
#6	#2 AND #3 AND #4 Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans
#7	#5 OR #6 Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans

TOTAL de referencias: 752.

## 2. Embase

Fecha de búsqueda: 19/05/2017.

La búsqueda se limitó sólo a las referencias de Embase, descartando la búsqueda en Medline. Otros límites fueron los siguientes: búsqueda sólo de referencias de estudios en humanos y a partir de 2010. No se limitó por tipo de publicación ni tipo de estudio ni por idioma.

### Estrategia de búsqueda en Embase:

#1	'cryopreservation'/exp/mj AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2017]/py	2,771
#2	'oocyte'/exp/mj AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2017]/py	2,929
#3	'ovarian tissue cryopreservation' AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2017]/py	473
#4	'malignant neoplasm'/exp/mj AND [embase]/lim AND [2010-2017]/py	992,790
#5	#1 AND #2 AND #4	13
#6	#1 AND #3 AND #4	104
#7	#5 AND #6	117

TOTAL de referencias: 117.

## 3. Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 16/03/2017.

Estrategia:

#1	MeSH descriptor: [Oocytes] explode all trees	
#2	MeSH descriptor: [Cryopreservation] explode all trees	
#3	MeSH descriptor: [Vitrification] explode all trees	
#4	MeSH descriptor: [Ovary] explode all trees	
#5	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	
#6	#1 AND (#2 or #3) AND #5	Publication Year from 2010
#7	#4 AND (#2 or #3) AND #5	Publication Year from 2010

TOTAL de referencias: 7.

## 4. CRD

Fecha de búsqueda: 16/03/2017.

Términos de búsqueda: "oocyte cryopreservation", "ovary cryopreservation" "ovarian tissue cryopreservation".

TOTAL de referencias: 16.

## 5. BVS

Fecha de búsqueda: 16/03/2017.

Términos de búsqueda: “criopreservación de ovocitos”, “criopreservación de tejido ovárico”.

Resultado:

Búsqueda bibliográfica (39 Resultados)

IBECS - Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (5)

LILACS - Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (34)

Artículos a texto completo (12 Resultados)

SciELO España (1)

Red SciELO (11)

LIS España: Sitios Saludables (0 Resultados)

Información al profesional (0)

Información al Ciudadano (0)

## 6. Teseo

Fecha de búsqueda: 16/03/2017.

Utilizando los términos de búsqueda “criopreservación” o “vitricación” se han localizado dos tesis realizadas en España, una de ellas sobre pacientes oncológicas pero no se ha podido recuperar a texto completo.

- Programa de preservación de fertilidad en niñas y adolescentes con cáncer momento óptimo de realización de la criopreservación ovárica en pacientes pediátricas con leucemia aguda. Autora: María del Mar Andres Moreno. Universidad de Valencia, España. Año 2016.
- Utilidad de la vitricación de ovocitos y embriones en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica. Autora: Leyre Herro Grassa. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España. Año 2014.

## 7. OpenGrey

Fecha de búsqueda: 16/03/2017.

Se localizaron 6 Tesis Doctorales. Tres se descartaron porque no se referían a criopreservación de ovocitos o de tejido ovárico en mujeres. Las otras 3 Tesis son las siguientes, ninguna en mujeres con cáncer:

- Oocyte cryopreservation (comparison between slow freezing and two aseptic vitrification devices). Autor: POLLET-VILLARD, Xavier. Université Paris Diderot - Paris 7; Université Paris Diderot - Paris 7, UFR de médecine. Año 2012.
- Oocyte cryopreservation. Kazem, R. University: Aberdeen Univ. (United Kingdom). Año 1995.
- Oocyte freezing during cryopreservation of ovarian tissue (an additional strategy for fertility preservation). MARZOUK, Flora. Université Paris Descartes; Université Paris Descartes, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques. Año 2013.

# Anexo II. Escala de valoración de la evidencia para series de casos (IHE)

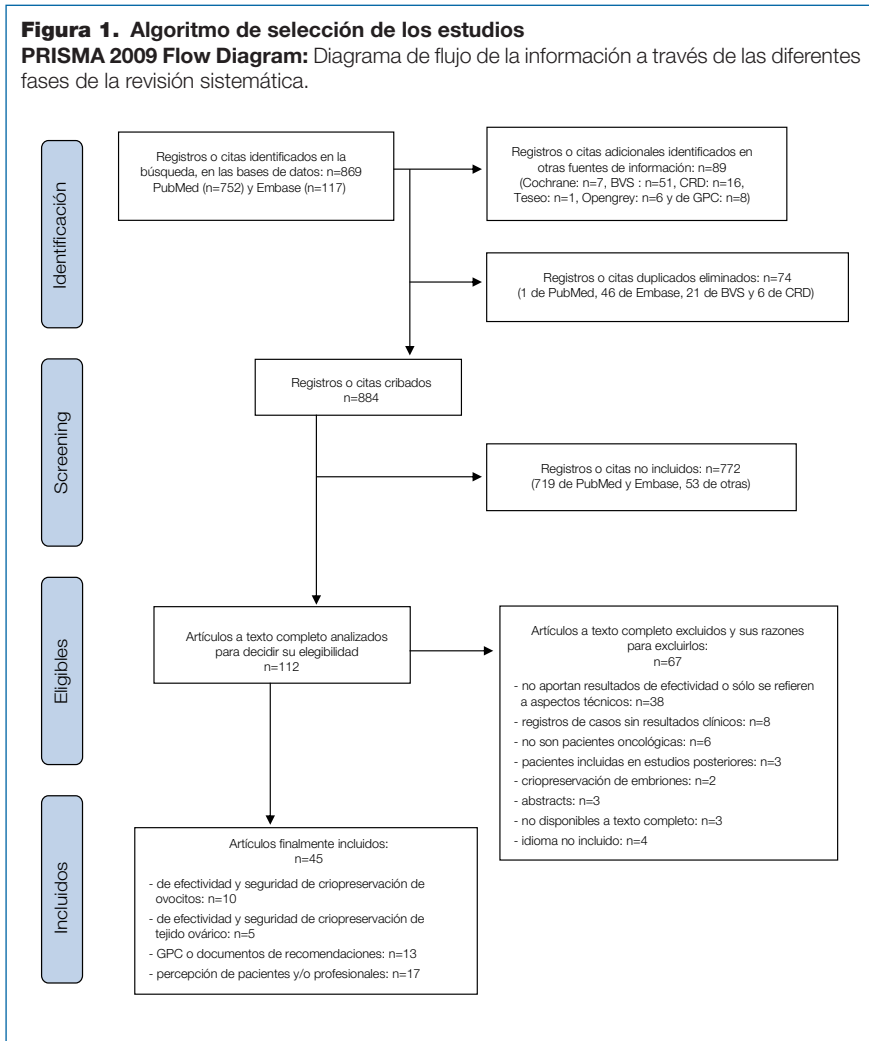
Estudio (autor/año):		Respuesta
<b>Objetivo del estudio</b>	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	
<b>Población a estudio</b>	2. ¿Se describen las características de los participantes?	
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	
	4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	
<b>Intervención y co-intervención</b>	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	
	8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	
<b>Medidas de resultado</b>	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	
<b>Análisis estadístico</b>	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	
<b>Resultados y conclusiones</b>	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	
	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	
<b>Declaración de intereses y fuentes de financiación</b>	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	
<i>Número total de respuestas "Sí" (+= sí, -=no)</i>		
<small>Fuente: tomado de Puñal-Riobóo E, Baños Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñares Pego Y, Molina López T y López García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016.</small>		



# Anexo III. Diagrama de flujo de la selección de estudios

**Figura 1. Algoritmo de selección de los estudios**

**PRISMA 2009 Flow Diagram:** Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática.





# Anexo IV. Artículos excluidos

<b>Tabla 3. Artículos excluidos</b>	
<b>Motivo de exclusión</b>	<b>Primer autor</b>
Sólo aportan datos referentes a las pacientes, o a aspectos técnicos o de experimentación de la criopreservación. Sólo ofrecen datos hasta el momento de la criopreservación, pero no después de la descongelación, ni embarazo ni demás resultados de efectividad clínica.	Segers y cols <sup>191</sup> , Huser y cols <sup>12</sup> , Jennings y cols <sup>192</sup> , Hourvitz y cols <sup>53</sup> , Takae y cols <sup>193</sup> , Abir y cols <sup>41</sup> , Dittrich y cols <sup>96</sup> , González y cols <sup>17</sup> , Cayrac y cols <sup>194</sup> , Park y cols <sup>57</sup> , Shalom-Paz y cols <sup>195</sup> , Bedoschi y cols <sup>196</sup> , Huang y cols <sup>56</sup> , Oktay y cols <sup>197</sup> , Whyte y cols <sup>198</sup> , Gavrilova y cols <sup>199</sup> , Brezina y cols <sup>200</sup> , Noyes y cols <sup>201</sup> , Stoop y cols <sup>202</sup> , Dahhan y cols <sup>78</sup> , Danis y cols <sup>203</sup> , Creux y cols <sup>204</sup> , Rodgers y cols <sup>79</sup> , Shirasawa y cols <sup>59</sup> , Khalili y cols <sup>205</sup> , Morewood y cols <sup>206</sup> , Giraudi y cols <sup>207</sup> , Mulas y cols <sup>208</sup> , Tsuzuki y cols <sup>209</sup> , Viviani y cols <sup>210</sup> , Takahashi y cols <sup>211</sup> , Smardova y cols <sup>212</sup> , Peek y cols <sup>213</sup> , Novella-Maestre y cols <sup>214</sup> , Libertini y cols <sup>215</sup> , Lambertini y cols <sup>216</sup> , Fabbri y cols <sup>217</sup> , Kojima y cols <sup>218</sup> .
Se referían a registros clínicos pero no ofrecen resultados de efectividad	Bastings y cols <sup>219</sup> , Barri y Pellicer <sup>220</sup> , Henes y cols <sup>221</sup> , Lawrenz y cols <sup>222</sup> , von Wolf y cols <sup>223</sup> , Lawrenz y cols <sup>224</sup> , Klock y cols <sup>225</sup> , Rudick y cols <sup>226</sup> .
Las pacientes han sido incluidas en un estudio posterior	Noyes y cols <sup>227</sup> , Noyes y cols <sup>28</sup> , Korte y cols <sup>228</sup> .
No se refieren a pacientes oncológicas	La Sala y cols <sup>229</sup> , Rienzi y cols <sup>230</sup> , Martínez y cols <sup>231</sup> , Grifo y cols <sup>232</sup> , Gunasheela y cols <sup>233</sup> , Kim y cols <sup>234</sup> .
Fueron publicados en idioma distinto a los definidos en los criterios de inclusión	Gamzatov y cols <sup>235</sup> , Li y cols <sup>236</sup> , Chen y cols <sup>237</sup> , Huser y cols <sup>238</sup> .
No fue posible la recuperación de los artículos a texto completo	Burmeister y cols <sup>239</sup> , Isachenko y cols <sup>240</sup> , HAYES, Inc <sup>241</sup> .
Fueron publicados sólo como abstracts de congresos	Porcu y cols <sup>242</sup> , Takae y cols <sup>243</sup> , Bastings y cols <sup>244</sup> .
Realizan criopreservación de embriones u otras técnicas de PF	Prasath y cols <sup>180</sup> , Uzelac y cols <sup>245</sup> .



# Anexo V. Tablas de extracción de datos de los artículos originales sobre criopreservación de ovocitos

**Tabla 4. Características de los estudios y de las pacientes. Protocolo COS.**

Primer autor, año de publicación, ciudad, país.	Tipo de publicación. Tipo de estudio.	N (Pacientes)	Edad pacientes en el momento de la extracción	Edad pacientes en el momento de la utilización	Patología, estadio tumoral y tratamiento oncológico previsto	Determinación de la reserva ovárica	Protocolo de estimulación ovárica controlada
Perrin y cols <sup>105</sup> , 2016, Marsella, Francia.	Carta al editor, 1 caso.	1	29 años		Linfoma Hodgkin, Grado IV. Paciente con alto riesgo de tener afectación ovárica del linfoma. Tratamiento previsto, aún sin iniciar: 6 ciclos de BEACOPP (pauta de escalada de dosis), antes del trasplante de médula.	Contaje de 12 folículos antrales por ecografía. No determinación de AMH.	Dosis única de antagonistas de GnRh (cetorelix, 3 mg), seguidos 3 días después por el protocolo convencional de antagonistas con menotropina (300 UI/día). Cuando el folículo dominante alcanzó los 12 mm se administraron 0,25 mg de cetorelix para evitar el pico prematuro de LH. La maduración final se indujo cuando el folículo alcanzó los 17 mm mediante la inyección de agonistas de GnRh (triptorelin, 0,3 mg). Seis folículos median >17 mm y otros 6 entre 11-13 mm. A las 36 h de esta inyección se realiza la aspiración folicular vía transvaginal. Se extraen 6 complejos cúmulo-ovocito.

<b>Tabla 4. Características de los estudios y de las pacientes. Protocolo COS (continuación).</b>							
<b>Primer autor, año de publicación, ciudad, país.</b>	<b>Tipo de publicación, Tipo de estudio.</b>	<b>N (Pacientes)</b>	<b>Edad pacientes en el momento de la extracción</b>	<b>Edad pacientes en el momento de la utilización</b>	<b>Patología, estadio tumoral y tratamiento oncológico previsto</b>	<b>Determinación de la reserva ovárica</b>	<b>Protocolo de estimulación ovárica controlada</b>
Druckemiller y cols <sup>106</sup> , 2016, Nueva York, EEUU.	Artículo original. Serie de casos. Retrospectivo. Entre enero 2005 y septiembre de 2014, el total de pacientes fue de 176.	Sólo 10 pacientes solicitaron la descongelación de los ovocitos.	Mediana de 31 años (IQR: 24-36).	Mediana de edad de las pacientes que descongelan sus ovocitos: 32 años (IQR: 30-38).	Mama: n=75 Ginecológicos: n=51 Leucemia y Linfomas: n=32 Otros: n=18.	No se menciona.	Total: 178 ciclos (6 pacientes se sometieron a 2 ciclos de estimulación ovárica). Gonadotropinas y agonistas o antagonistas de GnRH. Inducción de la ovulación con gonadotropina coriónica (humana, 10.000 UI o rHCG, 500 mg) en 142 pacientes; o con agonistas de GnRH (leuprolide, 2 mg) en 79 pacientes; o con una combinación de ambos en 10 pacientes. Si tumor era estrógeno-dependiente, se administraron inhibidores de la aromataasa (letrozole, 5 mg/día) desde el primer día de administración de las gonadotropinas hasta el día de la inducción de la ovulación. Esta se induce con hCG (10.000 UI) cuando el folículo dominante alcanza los 17 mm.
Tsai y cols <sup>107</sup> , 2014, Taipei, Taiwán.	Case report. Entre 2002 y 2014, 35 pacientes con cáncer optaron por la criopreservación de ovocitos.	1	24 años	31 años	Síndrome mielodisplásico. Trasplante alogénico de células madre de sangre periférica después de QT.		Protocolo corto de agonistas de GnRH: Buserelin spray nasal (200 µg, 4 veces al día) desde el día 2 del ciclo y FSH recombinante (225 UI/día, vía subcutánea) desde el día 5 del ciclo. Cuando los folículos dominantes alcanzan los 18 mm de diámetro, se induce la maduración final con 10.000 UI de hCG. A las 35 h de esta inyección se extraen los ovocitos vía transvaginal.

<b>Tabla 4. Características de los estudios y de las pacientes. Protocolo COS (continuación).</b>							
<b>Primer autor, año de publicación, ciudad, país.</b>	<b>Tipo de publicación. Tipo de estudio.</b>	<b>N (Pacientes)</b>	<b>Edad pacientes en el momento de la extracción</b>	<b>Edad pacientes en el momento de la utilización</b>	<b>Patología, estadio tumoral y tratamiento oncológico previsto</b>	<b>Determinación de la reserva ovárica</b>	<b>Protocolo de estimulación ovárica controlada</b>
Álvarez y cols <sup>108</sup> , 2014. Hospital Universitario Quirón Dexeus, Centro de Medicina Regenerativa, Barcelona. España.	Revisión de la literatura y presentación de un caso.	1	28 años	29 años	Carcinoma mucinoso invasivo de ovario con focos de carcinoma mucinoso borderline. Estadio Ic. Cirugía. No QT ni RT.	Contaje de 8 folículos antrales por ecografía. Determinación de AMH: 2,1 ng/ml.	Protocolo de dosis múltiples de antagonistas de la GnRH (0,25 mg/ml de cetorelix) y 225 UI/día de FSH recombinante. La inducción de la ovulación se realiza con 250 µg de hCG cuando dos folículos dominantes alcanzan un diámetro ≥ 17 mm. Aspiración folicular a las 36 h. Un mes más tarde, se realiza una segunda COS con 300 IU/día FSH recombinante.
Martínez y cols <sup>81</sup> , 2014. IVI-Madrid, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, IVI-Las Palmas, IVI-Valencia. España.	Artículo original. Serie de casos. Multicéntrico.	11	Edad media: 35,6 ± 3,4 años (rango de 30-41).	32-44 años	Mama: n=8 Tiroideas: n=1 Endometrio: n=1 Linfoma Hodgkin: n=1. Cirugía, QT y/o RT.		a) En tumores no hormonodependientes, se utiliza el protocolo de antagonistas de GnRH comenzando con 150-225 UI/día de FSH recombinante, el día 2 o 3 de un ciclo espontáneo. b) En cáncer de mama, ovario y endometrio, leitozole (5 mg/día por vía oral), el día 2 o 3 de un ciclo espontáneo. A los dos días, se administran 150-225 UI/día de FSH recombinante. Cuando folículo dominante alcanza un diámetro de 14 mm, se administra un antagonista de GnRH (cetorelix, 0,25 mg/día) y la inducción de la maduración final del ovocito se realiza con agonistas de GnRH (triptorelin) cuando dos folículos son ≥ 20 mm.

**Tabla 4. Características de los estudios y de las pacientes. Protocolo COS (continuación).**

Primer autor, año de publicación, ciudad, país.	Tipo de publicación. Tipo de estudio.	N (Pacientes)	Edad pacientes en el momento de la extracción	Edad pacientes en el momento de la utilización	Patología, estado tumoral y tratamiento oncológico previsto	Determinación de la reserva ovárica	Protocolo de estimulación ovárica controlada
Da Motta y cols <sup>9</sup> , 2014, Sao Paulo, Brasil.	Artículo original. Case report.	1	36 años	41 años	Cáncer de mama con receptores positivos de estrógenos y progesterona. IB (T2N1M0). Cirugía y QT.	Contaje de folículos antrales (no especifican la cifra) y determinación hormonal.	Dosis total de 1.625 UI de FSH recombinante, desde el día 3. Antagonista de GnRH desde el día 7. Maduración folicular final inducida con agonistas GnRH el día 10. A las 35 horas, aspiración de los ovocitos.
García-Velasco y cols <sup>10</sup> , 2013, IVI-Madrid, IVI-Las Palmas, IVI-Valencia, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. España.	Artículo original. Serie de casos. Estudio multicéntrico. Entre marzo-2007 y junio-2012. 475 pacientes oncológicas, de las que 340 se sometieron a criopreservación de ovocitos. Sólo 4 sollicitaron descongelar sus ovocitos.	4	31,9 ± 5,1 años (la paciente que tuvo al nacido vivo tenía 33 años)	33 años, la única paciente que tuvo niño nacido vivo.	Varios tumores: Mama: 67% Linfoma Hodgkin: 11% Linfoma no Hodgkin: 5% (incluye a la paciente que tuvo al nacido vivo). Tumores gastrointestinales: 3,5%	a) Tumores no hormonodependientes: protocolo de antagonistas de GnRH empezando con FSH recombinante desde el día 2 o 3 de un ciclo espontáneo. b) Tumores hormonodependientes: leuprorelin (5 mg/día por vía oral) desde el día 2 o 3 de un ciclo espontáneo, y a los dos días se añaden 150-225 UI/día de FSH recombinante. Cuando el folículo es de 14 mm se añaden antagonistas de GnRH (0,25 mg/día de cetorelix) y cuando dos folículos alcanzan los 20 mm de diámetro, se provoca la maduración final con 0,2 mg de triptorelin (agonista de GnRH). Si la paciente llega en fase anovulatoria o en la fase lútea temprana, se administran 0,25 mg/día durante 3 días de cetorelix y se miden los niveles de estrógenos. Si son < 60 pg/ml se inicia la COS, mientras que si son >60 pg/ml se vuelve a repetir la dosis del antagonista de GnRH.	

<b>Tabla 4. Características de los estudios y de las pacientes. Protocolo COS (continuación).</b>							
<b>Primer autor, año de publicación, ciudad, país.</b>	<b>Tipo de publicación. Tipo de estudio.</b>	<b>N (Pacientes)</b>	<b>Edad pacientes en el momento de la extracción</b>	<b>Edad pacientes en el momento de la utilización</b>	<b>Patología, estadio tumoral y tratamiento oncológico previsto</b>	<b>Determinación de la reserva ovárica</b>	<b>Protocolo de estimulación ovárica controlada</b>
Doshida y cols <sup>56</sup> , 2013, Miyagi, Japón.	Artículo original. Case report.	1	20 años	25 años	Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo. QT (prednisolona, ciclofosfamida, daunorubicina, vincristina e imatinib), luego, terapia de consolidación con metotrexate, Ara-C, prednisolona e imatinib) previo a la extracción de ovocitos. Terapia de consolidación después de la extracción. Irradiación corporal total y trasplante de médula ósea.	No se menciona.	1ª vez: 3.600 UI gonadotropina urinaria en un protocolo ultralargo de análogos de GnRH. 2ª vez: se administran 3.000 UI de gonadotropina urinaria el día 3 del ciclo y se pauta un protocolo corto con antagonistas de GnRH. En ambos casos, cuando dos folículos alcanzan un diámetro $\geq 18$ mm, se induce la ovulación con 10.000 UI de hCG. A las 34 h de esta inyección se extraen ovocitos vía transvaginal.
Fadini y cols <sup>55</sup> , 2012, Monza, Italia.	Artículo original. Case report.	1	38 años	39 años	Adenocarcinoma de ovario, IIC de la clasificación FIGO y G2 (moderadamente diferenciado). Cirugía laparoscópica. Seis ciclos de carboplatino y paclitaxel.	No procede.	Se extraen 3 ovocitos inmaduros en fase de complejos cúmulo-ovocito de folículos antrales visibles en la superficie del ovario no afectado, durante la cirugía y se maduran con VM. No se realiza estimulación ovárica.

Tabla 4. Características de los estudios y de las pacientes. Protocolo COS (continuación).							
Primer autor, año de publicación, ciudad, país.	Tipo de publicación. Tipo de estudio.	N (Pacientes)	Edad pacientes en el momento de la extracción	Edad pacientes en el momento de la utilización	Patología, estado tumoral y tratamiento oncológico previsto	Determinación de la reserva ovárica	Protocolo de estimulación ovárica controlada
Kim y cols <sup>49</sup> , 2011, Seúl, Corea del Sur.	Artículo original. Case report.	1	22 años	31 años	Leucemia mieloide crónica. Trasplante médula ósea tras dosis altas de ciclofosfamida (60 mg/kg) e irradiación corporal total fraccionada de 1.200 cGy. Ciclosporina A para evitar el rechazo.	AMH: 0,14 ng/ml.	6.900 UI de gonadotropina urinaria desde el día 3 del ciclo Cuando dos folículos alcanzan un tamaño de 18 mm, se induce la ovulación con 10.000 UI de hCG. A las 34 h de esta inyección se extraen ovocitos via transvaginal.

AMH=hormona antimülleriana, BEACOPP=Bleomicina, Etopósido, Adriamicina, Ciclofosfamida, Oncovin, Procarbaccina, Prednisona. COS=estimulación ovárica controlada, FSH=hormona foliculo estimulante, GnRH=hormona liberadora de gonadotropinas. hCG=gonadotropina coriónica humana, ICSI=inyección intracitoplasmática, IQR=rango intercuartilico, IVM=maduración *in vitro*, QT=quimioterapia, RT=radioterapia.

**Tabla 5. Criopreservación de ovocitos.**

Autor, año.	Nº ovocitos criopreservados	Método criopreservación	Tiempo almacenamiento	Nº ovocitos descongelados	Nº ovocitos sobrevivientes	Nº ovocitos fertilizados	Nº embriones transferidos Nº embriones congelados	Preparación del endometrio/ Engrosamiento útero
Perrin y cols <sup>105</sup> , 2016.	4 ovocitos maduros en metafase II y 1 más madurado in vitro.	Vitrificación (método CryoTip® con Vit Kri®-Freeze, en el sistema Cryo Bio System®).	26 meses	5 (protocolo Vit Kri®-Thaw).	4	4 por ICSI.	2 (grado A/B) transferidos 1 (grado B) se volvió a vitrificar.	Se prepara con estradiol (4 mg/día por vía oral). Cuando engrosamiento uterino alcanza los 12 mm, se administra progesterona (600 mg/día vía vaginal).
Druckemiller y cols <sup>106</sup> , 2016.	N total de ovocitos extraídos=130. Mediana de 15 ovocitos (IQR: 9-23). N total en fase II criopreservados: 84. Mediana de 10 ovocitos en metafase II (IQR: 5-18). De los 10 pacientes (6%) que descongelaron sus ovocitos, la mediana fue de 8 (IQR: 6-13).	Hasta septiembre de 2011, congelación lenta y vitrificación (CryoTip® o Cryolock®). Después de esta fecha sólo vitrificación.	27 meses (2,3 años; IQR: 1,9-3,5).	Mediana de 7 (IQR: 6-11) Sólo el 6% de los pacientes solicitaron descongelar sus ovocitos. Se realizaron 11 procedimientos de descongelación en 10 pacientes.	Tasa de supervivencia del 86% (IC 95%: 78-94%).	72% (IC 95%: 61-83%).	Total de embriones transferidos: 9. Mediana de 2 (rango de 1-4). Tasa de implantación: 27% (IC 95%: 8-46%).	Se administran dosis secuenciales crecientes de estradiol hasta que el grosor de pared del útero es $\geq 7$ mm; después, la fase lútea se suplementa con progesterona (50 mg/día intramuscular o 100 mg intravaginal dos veces al día).
Tsai y cols <sup>107</sup> , 2014.	38 ovocitos (26 maduros y 12 inmaduros).	Congelación lenta.	84 meses	22	20 (91%)	13 ovocitos maduros fueron inseminados (ICSI) 10 (77%) fertilizados. 6 (60%) se desarrollaron a blastocisto.	1 transferidos. Los otros 5 blastocistos fueron vitrificados.	Se prepara con estradiol desde el día 3 al 12 del ciclo. Cuando el engrosamiento uterino alcanza los 12 mm, se administra progesterona intravaginal a partir del día 14.

**Tabla 5. Criopreservación de ovocitos (continuación).**

Autor, año.	N° ovocitos criopreservados	Método criopreservación	Tiempo almacenamiento	N° ovocitos descongelados	N° ovocitos sobrevivientes	N° ovocitos fertilizados	N° embriones transferidos N° embriones congelados	Preparación del endometrio/ Engrosamiento útero
Álvarez y cols <sup>60</sup> , 2014.	14 ovocitos en metafase II: 4 de la primera COS y 10 de la segunda.	Vitrificación (método Cryo Tip <sup>®</sup> ).	12 meses	8	7	7 por ICSI	2 transferidos. 2 embriones se criopreservaron.	Se prepara con estradiol (6 mg, al menos 14 días) y progesterona intravaginal (600 mg/día).
Martínez y cols <sup>61</sup> , 2014.	Número de ovocitos en metafase II: 65. Número medio por paciente: $5,9 \pm 2,2$ (rango, 3-10).	Vitrificación (método Cryotop <sup>®</sup> ).	6-60 meses (tiempo medio de 2,5 años).	65	60 Tasa de supervivencia del 92,3% (rango, 2-9).	Número total de embriones, 46. Tasa de fertilización (rango, 0-4). Tasa de fertilización del 76,7% (46/60) (rango, 50-100%). Por ICSI.	Total transferidos: 22 Número medio de embriones transferidos por paciente, de $1,8 \pm 0,7$ . Tasa de implantación = 7/22 (31,8%) Tasa de embarazos clínicos: en 6 de 11 pacientes (54,5%). Tasa de progresión de embarazos: 4 de 11 (36,4%). Tasa de progresión de embarazo por embrión transferido de 64,4% (rango: 0-2). A la paciente con cáncer de mama no se le pudo transferir ningún embrión porque fueron aneuploides. 4 embriones se criopreservaron.	En mujeres con función ovárica aunque con ciclos irregulares (5 de las 12 mujeres), se inyecta una única dosis de un agonista de GnRH y 6 mg de estradiol vía oral. Si a los 10-15 días los niveles de estradiol son $\geq 150$ pg/ml y el grosor del endometrio es $>7$ mm, se administran 800 mg/día de progesterona micronizada intravaginal y se continúa administrando hasta las 12 semanas de embarazo o se suspende si no progresa la gestación. En pacientes con ciclos regulares (7 de las 12 mujeres), cuando el folículo dominante alcanza los 18 mm de diámetro, se administran 250 µg de hCG recombinante para inducir la ovulación. La progesterona intravaginal (400 mg/día) se administra el día de la transferencia del embrión.

**Tabla 5. Criopreservación de ovocitos (continuación).**

Autor, año.	Nº ovocitos criopreservados	Método criopreservación	Tiempo almacenamiento	Nº ovocitos descongelados	Nº ovocitos sobrevivientes	Nº ovocitos fertilizados	Nº embriones transferidos Nº embriones congelados	Preparación del endometrio/ Engrosamiento útero
Da Motta y cols <sup>(6)</sup> , 2014.	De 35 extraídos, 28 en metafase II que fueron congelados.	Vitrificación (CryoTip <sup>®</sup> , 4 viales, cada uno de ellos con 7 ovocitos).	72 meses	1ª COS: 7 2ª COS: 14	1ª COS: 7 2ª COS: 12	1ª COS: 5 (por ICSI) 2ª COS: 11 (por ICSI)	1ª COS: 3 2ª COS: 9 No quedó ningún embrión sin transferir.	En ambos ciclos, el endometrio se prepara con 4 mg de estradiol durante 13 días y progesterona micronizada.
García-Velasco y cols <sup>(10)</sup> , 2013.	4, 104 ovocitos extraídos (11,8 ± 8 por paciente), 2,939 (71,6%) en metafase II fueron vitrificados (6,5 ± 6,4 por paciente).	Vitrificación (Cryotop <sup>®</sup> , un máximo de 4 ovocitos por Cryotop <sup>®</sup> ).	24 meses (la paciente con nacido vivo).	4 pacientes			2 se transfirieron (en la paciente con nacido vivo). 2 embriones fueron congelados (de la paciente con nacido vivo).	En mujeres con función ovárica se inyecta una única dosis de un agonista de GnRH depot (3,75 mg de Decapeptyl <sup>®</sup> ) y 6 mg de estradiol vía oral. Si a los 10-15 días los niveles de estradiol son ≥150 pg/ml y el grosor del endometrio es >7 mm, se administran 800 mg/día de progesterona micronizada intravaginal y se continúa administrando hasta las 12 semanas de embarazo o se suspende si no progresa la gestación. En pacientes con ciclos regulares, cuando el folículo dominante alcanza los 18 mm de diámetro, se administran 250 µg de hCG recombinante para inducir la ovulación. La progesterona intravaginal (400 mg/día) se administra el día de la transferencia del embrión.

**Tabla 5. Criopreservación de ovocitos (continuación).**

Autor, año.	Nº ovocitos criopreservados	Método criopreservación	Tiempo almacenamiento	Nº ovocitos descongelados	Nº ovocitos sobrevivientes	Nº ovocitos fertilizados	Nº embriones transferidos Nº embriones congelados	Preparación del endometrio/ Engrosamiento útero
Doshida y cols <sup>85</sup> , 2013.	1ª COS: Se extraen 3 ovocitos y 2 maduros se congelan. 2ª COS: se extraen 8 ovocitos y se congelan los 8. Total: 10 ovocitos congelados.	Vitrificación	59 meses	6	No se menciona	No se menciona	2 transferidos. 1 blastocisto fue congelado.	9,3 mm de grosor endometrial el día de la transferencia. No se menciona si se preparó el endometrio farmacológicamente.
Fadini y cols <sup>86</sup> , 2012.	3 ovocitos maduros tras IVM	Vitrificación	15 meses	3	2	2 fueron inseminados por ICSI. 1 fertilizado.	1 transferido.	Estradiol (4 mg/día) desde el día 2 del ciclo hasta que el endometrio alcanza un grosor de 8 mm. Después se incrementa la dosis de estradiol a 6 mg/día y se añade progesterona (600 mg). Ambos se mantienen hasta el día 13 después de la transferencia del embrión porque la -hCG es negativa.
Kim y cols <sup>89</sup> , 2011.	7	Vitrificación	109 meses	7	5	3 ovocitos maduros fueron inseminados por ICSI.	2 (grado 2) transferidos. El tercer embrión no se desarrolló.	10 mm el día de la transferencia de los embriones.

COS=estimulación ovárica controlada, GnRH=hormona liberadora de gonadotropinas. hCG=gonadotropina coriónica humana, IC 95%=intervalo de confianza al 95%, ICSI=inyección intracitoplasmática, IQR=rango intercuartilico, IVM=maduración *in vitro*.

<b>Tabla 6. Resultados clínicos.</b>							
<b>Autor, año de publicación.</b>	<b>Tiempo de gestación</b>	<b>Complicaciones durante el embarazo</b>	<b>Tipo de parto</b>	<b>Nacidos vivos</b>	<b>Sexo del nacido vivo</b>	<b>Peso del nacido vivo</b>	<b>Malformaciones en el nacido vivo</b>
Perrin y cols <sup>05</sup> , 2016.	37,5 semanas	Hipertensión moderada por lo que se decide inducir el parto.	Vaginal, inducido.	1	Mujer	3.180 g	No
Druckemiller y cols <sup>06</sup> , 2016.	Mediana de 38,6 semanas (IQR: 33-39).	En 3 pacientes fue necesaria la gestación subrogada. De ellos, 1 llegó a nacer vivo. Ninguna complicación en las madres ni en los neonatos.	No se menciona.	Tasa de nacidos vivos por embrión transferido: 44% (IC 95%: 12-77%). 4 pacientes (1 con cáncer ginecológico y 3 con cáncer de mama) tuvieron 5 niños vivos (una pareja de gemelos), 3 procedían de ovocitos congelados por congelación lenta y los gemelos, de ovocitos congelados por vitrificación.	No se mencionan	Mediana de 2.858 g (IQR: 2.087-3.311). Los pesos fueron los siguientes: 2.087 g 1.452 g 2.858 g 3.357 g 3.311 g	No
Tsai y cols <sup>07</sup> , 2014	40 semanas	Ninguna	Vaginal	1	Mujer	2.704 g	No
Álvarez y cols <sup>08</sup> , 2014.	38 semanas	Un embarazo ectópico, que se resolvió mediante resección en cuña. El otro embarazo intrauterino no presentó complicaciones.	Cesárea electiva	1	Hombre	2.650 g	No

<b>Tabla 6. Resultados clínicos (continuación).</b>							
<b>Autor, año de publicación.</b>	<b>Tiempo de gestación</b>	<b>Complicaciones durante el embarazo</b>	<b>Tipo de parto</b>	<b>Nacidos vivos</b>	<b>Sexo del nacido vivo</b>	<b>Peso del nacido vivo</b>	<b>Malformaciones en el nacido vivo</b>
Martínez y cols <sup>91</sup> , 2014.	P-1: linfoma, 40 semanas. P-2:Ca mama, 40 semanas. P-3:Ca mama, 40 semanas. P-4:Ca mama, 38 semanas. Rango de 38-40 semanas.	- 1 (14,3%) embarazo bioquímico. - 2 abortos espontáneos, en los 4 restantes, ninguna complicación gestacional severa, en una paciente, hipertensión asociada al embarazo.	P-1: linfoma, vaginal. P-2:Ca mama, cesárea. P-3:Ca mama, vaginal. P-4:Ca mama, cesárea. Vaginal (N=2) Cesárea (N=2)	4	P-1: linfoma, no se menciona el sexo del nacido vivo. P-2:Ca mama, 1 hombre. P-3:Ca mama, 1 mujer. P-4:Ca mama, 1 hombre.	P-1: linfoma, 3.440 g. P-2:Ca mama, 2.850 g. P-3:Ca mama, 3.220 g. P-4:Ca mama, 2.950 g.	No
Da Motta y cols <sup>103</sup> , 2014.	1 <sup>er</sup> ciclo: ningún embarazo. 2 <sup>o</sup> ciclo: 1 embarazo progresa. A término.	- Dos sacos gestacionales sin signos de viabilidad. - El que progresó no presentó ninguna complicación.	Cesárea.	1	No se menciona	2.970 g	No
García-Velasco y cols <sup>110</sup> , 2013.	P-1: 6 semanas. P-2: 39 semanas.	P-1: aborto. P-2: ninguna.	Vaginal.	1	Hombre	3.440 g	No
Doshida y cols <sup>95</sup> , 2013.	No se menciona.	No se mencionan.	No se menciona.	1	Mujer	No se menciona.	No
Facini y cols <sup>55</sup> , 2012.	13 días.	No progresó la gestación.	-	-	-	-	-
Kim y cols <sup>49</sup> , 2011.	35 semanas y 3 días.	Preeclampsia severa.	Cesárea.	1	Hombre	2.410 g	No

Ca=cáncer, IQR=rango intercuartílico.



# Anexo VI. Niveles de evidencia y grados de recomendación del Royal College of Obstetricians and Gynecologists

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
<p>1++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with a very low risk of bias</p> <p>1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with a low risk of bias</p> <p>1- Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with a high risk of bias</p> <p>2++ High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal</p> <p>2+ Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal</p> <p>2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal</p> <p>3 Non-analytical studies, e.g. case reports and case series</p> <p>4 Expert opinion</p>	<p>A. At least one meta-analysis, systematic reviews or randomized controlled trial rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a systematic review of randomized controlled trials or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results</p> <p>B. A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+</p> <p>C. A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++</p> <p>D. Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+</p>



# Anexo VII. Niveles de evidencia y grados de recomendación de la ESMO

---

## Levels of evidence

---

- I Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
- II Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
- III Prospective cohort studies
- IV Retrospective cohort studies or case-control studies
- V Studies without control group, case reports, experts opinions

## Grade of recommendation

- A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
  - B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
  - C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional
  - D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
  - E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended
-







GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL



Plan Estratégico de Investigación en Salud Pública  
e Innovación Tecnológica 2013-2016



Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
Instituto  
de Salud  
Carlos III