

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

en

Biología y Tecnología Aplicada a la Reproducción Humana Asistida.

Preservación de la fertilidad en mujeres con Cáncer de Mama.

Autora: Naia Amores Andraca

Tutora: Mamen Nogales Barrios

Alcobendas, Septiembre 2025.

ÍNDICE.

<i>ÍNDICE</i>	2
<i>ABREVIATURAS.....</i>	3
<i>RESUMEN</i>	4
<i>I/ INTRODUCCIÓN.....</i>	5
<i>II/ OBJETIVOS</i>	13
<i>III/ MATERIALES Y METODOS.....</i>	14
<i>IV/ RESULTADOS</i>	15
<i>V/ DISCUSIÓN</i>	21
<i>VI/ CONCLUSIONES</i>	32
<i>VII/ BIBLIOGRAFÍA.....</i>	34

ABREVIATURAS.

2PN: 2 pronúcleos.

AFC: en inglés *antral follicle count* (recuento de folículos antrales).

AMH: en inglés *anti-mullerian hormone* (hormona antimulleriana).

ASRM: en inglés *American Society for Reproductive Medicine* (Sociedad Americana de Medicina Reproductiva).

BRCA: en inglés *breast cancer gene* (gen cáncer de mama).

CDK: en inglés *cyclin dependant kinases* (quinasas dependientes de las ciclinas).

COS: en inglés *controlled ovarian stimulation* (estimulación ovárica controlada).

DCIS: en inglés *ductal carcinoma in situ* (carcinoma ductal in situ).

E2: estradiol

ESHRE: en inglés *European Society of Human Reproduction and Embriology* (Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología).

FIV: fecundación in vitro.

FSH: en inglés *follicle stimulating hormone* (hormona folículo estimulante).

GnRH: en inglés *gonadotropin releasing hormone* (hormona liberadora de gonadotropinas).

GnRHa: en inglés *gonadotropin releasing hormone analogues* (análogos de la hormona liberadora de gonadotropina).

GnRHR: en inglés *gonadotropin releasing hormone receptor* (receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas).

hCG: en inglés *human chorionic gonadotropin* (gonadotropina coriónica humana).

hMG: en inglés *human menopausal gonadotropin* (gonadotropina humana menopáusica).

IA: inhibidores de la aromatasa.

ICIs: en inglés *immune checkpoint inhibitors* (inhibidores de puntos de control inmunitarios).

LH: en inglés *luteinizing hormone* (hormona luteinizante).

MII: metafase II.

MIV: maduración in vitro.

NAC: en inglés *neoadjuvant chemotherapy* (quimioterapia neoadyuvante).

OTC: en inglés *ovarian tissue criopreservation* (criopreservación de tejido ovárico).

PARPi: en inglés *poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors* (inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa).

POI: en inglés *post-treatment ovarian insufficiency* (insuficiencia ovárica post-tratamiento).

SHO: síndrome de hiperestimulación ovárica.

TNV: tasa de nacidos vivos.

TRA: en inglés *treatment-related amenorrhea* (amenorrea causada por el tratamiento).

RESUMEN.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en mujeres a nivel mundial y su tratamiento puede comprometer la fertilidad de las pacientes. Por otra parte, debido al retraso en la edad de la primera gestación, que ha ido aumentando estos últimos años, un alto porcentaje de mujeres en edad reproductiva están siendo diagnosticadas con cáncer de mama, y a su vez tratadas con quimioterapia o terapias hormonales. Esto puede tener un efecto negativo sobre la fertilidad de la mujer, es por ello que se han desarrollado estrategias para preservar la fertilidad de estas pacientes oncológicas. La criopreservación de ovocitos, embriones y tejido ovárico, son técnicas comunes para la preservación de la fertilidad en mujeres con cáncer de mama. Además de la maduración in vitro y el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En este trabajo discutiremos los efectos de los distintos tratamientos de cáncer de mama sobre la fertilidad, además de las distintas técnicas de preservación de la fertilidad y la importancia del buen asesoramiento y comunicación entre profesionales de la salud y pacientes.

Palabras clave: Cáncer de mama, Tratamiento, Preservación, Fertilidad, Criopreservación, Ovocitos, Tejido ovárico, Quimioterapia, Radioterapia, hCG, GnRHa.

I/ INTRODUCCIÓN.

El cáncer de mama es el cáncer más recurrente y la causa más común de muerte por cáncer entre mujeres. En el año 2022 se diagnosticaron 2,3 millones de casos de cáncer de mama a nivel mundial (Figura 1). Esta enfermedad surge generalmente debido a una proliferación excesiva de las células ductales evolucionando primero a DCIS (en inglés, *ductal carcinoma in situ*) y luego hacia el carcinoma ductal invasivo (cuando las células tumorales se han extendido fuera del conducto hasta tejidos cercanos), que representa el 75% de los cánceres de mama. A partir de ahí, en algunos casos, el cáncer de mama se desarrollará hasta convertirse en una enfermedad metastásica (Caffarel et al., 2011).

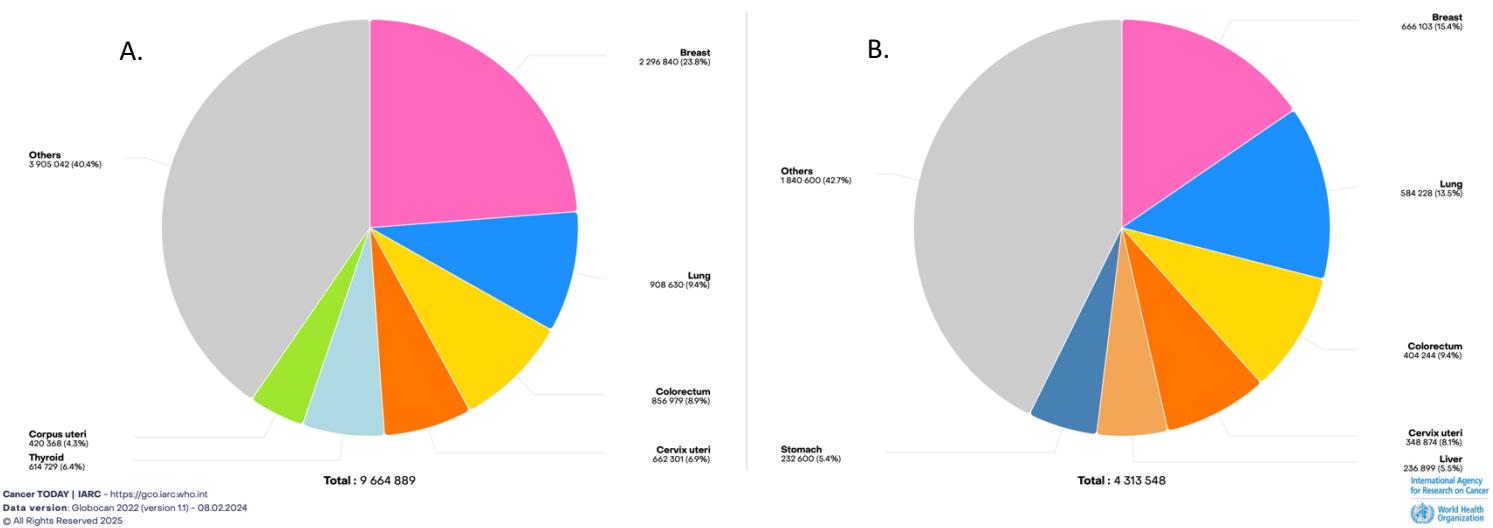


Figura 1. Representación gráfica de la incidencia de distintos tipos de cáncer en mujeres (A.) y mortalidad en mujeres por cáncer a nivel mundial (B.), en 2022 (adaptado de <https://gco.iarc.fr/today/en>). El cáncer de mama (en rosa) representa el primer cáncer con mayor incidencia a nivel mundial en mujeres y representa el cáncer con mayor mortalidad, alcanzando el 15,4% de las muertes por cáncer.

Los factores de riesgo del cáncer de mama incluyen edad avanzada, antecedentes familiares, mutaciones genéticas, consumo de alcohol o de tabaco, y poca actividad física, entre otros. Por otro lado, la supervivencia depende tanto del estadio del tumor como del subtipo molecular de este. Puesto que hay pocos signos y síntomas en las primeras etapas de su desarrollo, es crucial la revisión periódica, ya que la detección temprana es una medida imprescindible para mejorar las tasas de supervivencia (Winters et al., 2017). En más del 80% de casos de cáncer de mama hereditario, la anomalía genética responsable es una mutación deletérea de la línea germinal en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA, en inglés *breast cancer*), que corresponden a

BRCA1 y BRCA2. En aquellos pacientes portadores de una mutación en el gen BRCA, el cáncer de mama suele desarrollarse durante la edad reproductiva, lo que hace que la detección de mutaciones en este gen juega un papel importante en la prevención, diagnóstico y tratamiento, además del potencial reproductivo de la mujer. Es por ello que hoy en día gran parte son candidatas para realizar estudios genéticos. Aun así, sigue habiendo numerosos desafíos para aquellas pacientes con mutaciones en BRCA, debido a sus necesidades específicas y la ausencia de datos sobre estos temas. Aunque siempre que lo permita la ley y las normativas nacionales, la donación de óvulos y gestación subrogada representarán otras opciones para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas incluso aquellas que presenten mutación en el gen BRCA (Hong et al., 2023).

El manejo terapéutico de pacientes con cáncer de mama es complejo, ya que la elección del tratamiento se basa en distintos factores, como el tamaño y la ubicación del tumor primario, el número de lesiones, el grado de afectación de los ganglios linfáticos, la biología tumoral (biomarcadores y genes), así como la edad, el estado de salud general de la paciente y sus preferencias personales (Cardoso et al., 2019). Las opciones terapéuticas actuales se clasifican en tres categorías: intervenciones quirúrgicas, terapias locorregionales y tratamientos sistémicos. Los avances en la detección temprana y mejora de tratamientos han aumentado considerablemente las tasas de supervivencia del cáncer de mama en los últimos años, especialmente con el desarrollo de terapias dirigidas (Goutsouliak et al., 2020). Sin embargo, hay tipos de cáncer de mama, como el cáncer de mama triple negativo, que todavía carecen de dianas terapéuticas y la quimioterapia sigue siendo el tratamiento estándar en muchos casos. Además, en gran parte de los casos se produce resistencia a la terapia y recurrencia, lo que lo conduce a un peor pronóstico (Li et al., 2022). Las terapias oncológicas como la quimioterapia, radioterapia y algunos tratamientos hormonales presentan un riesgo elevado de toxicidad gonadal. Este riesgo depende del tipo, dosis y duración del tratamiento, así como de factores individuales de la paciente como la edad y la reserva ovárica previa. Es decir, que además del impacto físico y emocional del diagnóstico, los tratamientos oncológicos empleados en el cáncer de mama pueden afectar de forma significativa la fertilidad de las pacientes. Para estimar el riesgo de gonadotoxicidad inducido por el tratamiento se deben considerar tanto factores propios del paciente, como la edad, ya que, a mayor edad, mayor es el riesgo de insuficiencia ovárica post-tratamiento (POI, en inglés *post-treatment ovarian insufficiency*) o la presencia de mutaciones genéticas en los genes BRCA, como factores relacionados con el tratamiento, tales como el tipo y la dosis de terapia oncológica (Arecco et al., 2021).

La quimioterapia, en especial los agentes alquilantes como la Ciclofosfamida, corresponden a fármacos que se emplean para dañar el ADN de las células tumorales, bloqueando así su división celular. Estos se consideran los agentes quimioterapéuticos más tóxicos, aunque la duración del tratamiento y la dosis acumulada también juegan un papel importante (Valsamakis et al., 2022). Su empleo puede causar daño severo en los folículos ováricos primordiales, induciendo amenorrea causada por el tratamiento (TRA, en inglés *treatment-related amenorrhea*) e POI, además de afectar la integridad del ADN ovocitario (Sachdev et al., 2024). La POI es causada por la apoptosis de los folículos primordiales y la consecuente pérdida de la reserva ovárica (Valsamakis et al., 2022). Por otra parte las antraciclinas y los taxanos, que corresponden a otras clases de quimioterapéuticos también implicados en el deterioro de la función ovárica, presentan una menor toxicidad comparada con los agentes alquilantes (Hong et al., 2023). La terapia hormonal, a través de inhibidores de la aromatasa (IA) como el letrozol y el tamoxifeno, también incrementan el riesgo de TRA, especialmente en mujeres jóvenes (Sachdev et al., 2024). Por otra parte, las terapias dirigidas, como los inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARPi, en inglés *poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors*) y las quinasas dependientes de las ciclinas 4 y 6 (CDK4/6, en inglés *cyclin dependant kinases*), pueden alterar la función ovárica y aumentar el riesgo de aneuploidías en los ovocitos (Hong et al., 2023). La inmunoterapia, mediante inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs, en inglés *immune checkpoint inhibitors*) y anticuerpos monoclonales, puede provocar hipogonadismo primario y afectar al eje hormonal, aunque fármacos como trastuzumab parecen ofrecer cierta protección ovárica (Sachdev et al., 2024). Finalmente, la radioterapia, aunque generalmente tiene un impacto mínimo sobre la fertilidad en cáncer de mama, requiere mayor investigación para comprender sus efectos a largo plazo sobre la capacidad reproductiva (Sachdev et al., 2024). Por otra parte, el cáncer de mama se está volviendo más común en mujeres en edad reproductiva, es decir que supone un doble desafío ya que no solo se enfrentan a una enfermedad potencialmente mortal, sino que también a un posible efecto perjudicial en su fertilidad. Es decir que hay varios factores que pueden incrementar el riesgo de TRA y consecuente POI en pacientes con cáncer de mama. Esto ha causado una creciente preocupación en el ámbito médico y por ello la preservación de la fertilidad en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, en las que se planea recibir tratamiento contra el cáncer, se ha vuelto un asunto de gran preocupación, ya que estos tienen una gran cantidad de efectos secundarios, tanto a corto como a largo plazo (Hong et al., 2023). En este contexto, la preservación de la fertilidad se ha vuelto un aspecto clave del abordaje del cáncer de mama, ya que no solo permite mantenerse informado sobre las distintas opciones reproductivas, sino que también tiene un impacto positivo en su bienestar emocional y calidad de vida a largo plazo. Por lo que es esencial comunicarse de manera clara, apropiada y empática con

las pacientes durante el proceso de toma de decisiones sobre la preservación de la fertilidad, además de ofrecer un asesoramiento especializado e individualizado a cada caso (Hong et al., 2023).

En cuanto a las distintas estrategias de preservación de la fertilidad tenemos en primer lugar, la criopreservación de ovocitos, que consiste en la extracción, vitrificación y almacenamiento de ovocitos para su futuro uso. Su mayor limitación en pacientes de cáncer de mama incluye la duración de la técnica y la posible interrupción del tratamiento oncológico (Sachdev et al., 2024). En segundo lugar, la criopreservación de embriones, es una técnica de preservación de la fertilidad en la que los ovocitos fecundados se congelan y almacenan para su futuro uso. Suele realizarse en pacientes que tienen una pareja masculina y ofrece altas probabilidades de fertilidad para la paciente (Hong et al., 2023), aunque también puede realizarse con una muestra de donante en el caso en el que la paciente no tenga pareja masculina o que las condiciones del esperma de su pareja no sean las óptimas para dar lugar a una fecundación (Sachdev et al., 2024). Ambas técnicas se utilizan ampliamente en clínica y los resultados en las tasas de embarazo en supervivientes de cáncer no difieren de aquellas mujeres que se sometieron a preservación de fertilidad por decisión propia. Así como las tasas de nacidos vivos (TNV) de tratamientos de fecundación in vitro (FIV) con ovocitos criopreservados son comparables a las del tratamiento FIV con ovocitos frescos y no suponen riesgos adicionales para la descendencia (Sachdev et al., 2024). Por otra parte, un estudio en 2022 demostró que estas técnicas de preservación de la fertilidad, no afectaban negativamente al pronóstico de pacientes de cáncer de mama y que incluso podrían disminuir las tasas de recurrencia (Arecco et al., 2021), lo mismo se muestra en el estudio de Kim et al. (2023) que incluso en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, se ha demostrado que la estimulación ovárica controlada (COS, en inglés *controlled ovarian stimulation*) en las técnicas de preservación de fertilidad previa al tratamiento oncológico no afecta al estadio del cáncer, al riesgo de recurrencia o a la mortalidad. En ambas técnicas es necesaria la COS, y el protocolo de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, en inglés *gonadotropin releasing hormone*) es el más utilizado durante esta. Para determinar la dosis de antagonista de la GnRH en cada caso, se determina la función ovárica de la paciente en base a determinados factores como la edad, los niveles de hormona antimulleriana (AMH, en inglés *anti-mullerian hormone*), de la hormona folículo estimulante (FSH, en inglés *follicle stimulating hormone*) y el recuento de folículos antrales (AFC, en inglés *antral follicle count*) (Chen et al., 2025). La AMH es producida por los folículos preantrales y antrales tempranos hasta 8 mm de diámetro, la ventaja de usarla como marcador es que no depende de la fase del ciclo menstrual y solo se producen pequeñas fluctuaciones a lo largo del mismo, aunque puede verse influenciada por el uso de anticonceptivos.

orales. Es por esto que los niveles de AMH y el AFC son los mejores predictores de la reserva ovárica (Valsamakis et al., 2022). Lo que se hace es administrar gonadotropinas, como la FSH alfa recombinante sola o combinada con LH alfa recombinante, la FSH beta recombinante o la gonadotropina humana menopáusica (hMG, en inglés *human menopausal gonadotropin*) utilizadas en el estudio de Chen et al. (2025) A continuación, se administra el antagonista de la GnRH para inhibir la ovulación espontánea y una vez que 2 o 3 folículos han alcanzado un diámetro de 17 a 18 mm, se induce la maduración final administrando gonadotropina coriónica humana (hCG, en inglés *human chorionic gonadotropin*) o con análogos de la GnRH (GnRHa). En pacientes con cáncer de mama suele hacerse cuando el diámetro del folículo llega a 20 mm (Hong et al., 2023). A continuación, al de 34 a 36 horas, se realiza la extracción de ovocitos gracias a una ecografía transvaginal (Hong et al., 2023). Finalmente, los ovocitos son decumulados, es decir que se eliminan las células del cúmulo, y se criopreservan mediante el uso de crioprotectores, dispositivos Cryotop y técnicas de vitrificación, como el protocolo de Kuwayama, utilizado en el estudio de Chen et al. (2025).

La COS puede realizarse utilizando distintas estrategias, como la estimulación ovárica aleatoria (en inglés, *random start*), en la cual el inicio de la estimulación no es como de costumbre al inicio de la fase folicular después de la menstruación, sino que puede realizarse en cualquier momento del ciclo menstrual. Esto es posible gracias a la teoría de las múltiples oleadas (en inglés *multiple waves theory*), que defiende que el reclutamiento de folículos se realiza varias veces a lo largo de un único ciclo menstrual. Esto presenta un gran avance ya que permite preservar la fertilidad de pacientes oncológicas sin retrasar su tratamiento contra el cáncer (Hong et al., 2023). Otra estrategia es el doble desencadenamiento. En este caso el desencadenamiento se realiza antes de la extracción de los ovocitos para que su maduración final tenga lugar, para esto se pueden usar los siguientes desencadenantes, hCG o agonistas de la GnRH, que se pueden utilizar al mismo tiempo (en inglés *dual trigger*), o ambos en el mismo intervalo de tiempo (en inglés *double trigger*). En este contexto, los agonistas de la GnRH presentan mejores resultados, lo que puede deberse a que estos estimulan de manera endógena la producción de FSH y de hormona luteinizante (LH), creando de esta manera un medio fisiológico más favorable para el crecimiento folicular (Hong et al., 2023). Sin embargo, en las pacientes que reciben Letrozol se observan menores tasas de maduración de ovocitos, es por ello que el uso de hCG y agonistas de la GnRH en estas pacientes es una buena opción para combatir la tasa insuficiente de maduración ovocitaria debida a una baja reserva ovárica. No obstante, la tasa de fallo es más alta en esta estrategia, lo que puede ser debido a ciertos factores de riesgo, como bajos niveles endógenos de LH sérica, y en el caso de pacientes

oncológicos, fallos en la técnica de preservación de fertilidad, puede tener consecuencias nefastas (Hong et al., 2023). La siguiente estrategia sería la doble estimulación, que corresponde a realizar dos ciclos de COS en un único ciclo menstrual, uno en cada fase, folicular y lútea, con el objetivo de conseguir un máximo de ovocitos. Esta es adecuada para pacientes para las que no hay tiempo para realizar una segunda COS si no se han obtenido suficientes ovocitos, debido al inicio inminente del tratamiento contra el cáncer (Hong et al., 2023). Además de disminuir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárico (SHO) y aumentar las tasas de maduración ovocitaria y fecundación, con el uso de agonistas de la GnRH para esta maduración final de los ovocitos. Por último, la maduración in vitro (MIV), consiste en obtener ovocitos inmaduros sin COS para después hacerlos madurar in vitro, y se puede realizar en cualquier momento del ciclo menstrual. Sin embargo, esta técnica se considera en fase de experimentación y presenta peores tasas de embarazo que el resto de las técnicas (Hong et al., 2023).

La siguiente técnica para la preservación de la fertilidad es la criopreservación de tejido ovárico (OTC, por sus siglas en inglés *ovarian tissue cryopreservation*) que consiste en la extirpación quirúrgica y congelación del tejido ovárico que contiene ovocitos inmaduros para su futuro uso, sin necesidad de estimulación ovárica (Sachdev et al., 2024). Una vez el tejido ovárico extirpado, debe ser cortado en porciones más pequeñas, de 1 mm de grosor y 5-10 x 5-10 mm de tamaño (Chen et al., 2025), antes de la criopreservación. Tras tratar el tejido ovárico con crioprotectores, se almacena en nitrógeno líquido mediante congelación lenta o vitrificación. Este podrá ser trasplantado después del tratamiento oncológico para restaurar la fertilidad y la función hormonal de la paciente (Sachdev et al., 2024). Es esencial evitar criolesiones durante el proceso de congelación y descongelación del tejido y minimizar la lesión isquémica durante el trasplante, para así maximizar las tasas de embarazo tras este procedimiento.

Por último, la supresión ovárica con GnRHa, hay dos tipos que actúan mediante vías distintas para conseguir una disminución similar de la secreción de GnRH. En primer lugar, los agonistas, como la Buserelina, aprovechan la regulación negativa del receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHR, en inglés *gonadotropin releasing hormone receptor*) que se produce cuando se llevan a cabo picos crónicos de GnRH. Ya que en estos casos se produce una desensibilización de la hipófisis que por último acaba produciendo un descenso de los niveles de LH y FSH (Valsamakis et al., 2022). Los análogos se unen de manera competitiva al GnRHR, presentando mayor afinidad y menor degradación enzimática que la GnRH. El GnRHR se desensibiliza tanto a la GnRH exógena, es decir los análogos, como a la endógena, ya que se acaba por internalizar mediante endocitosis. Esto se conoce como desensibilización homóloga, ya que es

causada por los agonistas en sus propios receptores (Valsamakis et al., 2022). Con lo cual inicialmente los agonistas producen una activación de la función hipofisiaria, lo que aumenta la producción de gonadotropinas, hasta que la ocupación temporal de los receptores conduce a la desensibilización de la hipófisis y a su vez la inhibición completa de la secreción de gonadotropinas (Valsamakis et al., 2022). Los análogos agonistas de la GnRH presentan dos diferencias frente a la GnRH. La primera es que en los decapéptidos la glicina en posición 6 es sustituida por grupos hidrofóbicos, ya que este es el principal lugar de degradación. Por otro lado, presentan una delección de la glicina en posición 10, con un grupo etilamida sustituyendo el extremo C terminal. Estas modificaciones hacen que la molécula sea más afín al GnRHR que la GnRH endógena (Valsamakis et al., 2022). Sin embargo, los agonistas presentan ciertas desventajas como su contraindicación en pacientes de cáncer de mama con receptores de estrógenos positivo debido a su efecto *flare-up*, además de reducir la masa ósea en tratamientos de duración superior a 6 meses y que requieren una administración al menos una semana previa al inicio de la terapia oncológica. Estos se administran cada cuatro semanas, empezando una o dos semanas antes del inicio del tratamiento contra el cáncer y generalmente se administran hasta el final del tratamiento (Valsamakis et al., 2022). En segundo lugar, tenemos los antagonistas, como Ganirelix, estos se unen al GnRHR impidiendo de manera inmediata la función hipofisiaria y a su vez la liberación de gonadotropinas. Los antagonistas presentan un mayor número de modificaciones que los agonistas, como sustituciones en las posiciones 1-3, 6, 8 y 10, permaneciendo como decapéptidos (Valsamakis et al., 2022). Estas sustituciones aumentan su afinidad y reducen su tasa de degradación en comparación con la GnRH endógena, sin activar los receptores al contrario de los agonistas. Los agonistas son beneficiosos en los casos en los que el tiempo es limitado debido al inicio inminente del tratamiento oncológico, pero presenta desventajas como su presencia constante en el torrente sanguíneo, su baja solubilidad y sus consecuentes dosis a altas concentraciones (Valsamakis et al., 2022). Esta técnica se lleva a cabo principalmente en mujeres premenopáusicas que vayan a someterse a quimioterapia (Sachdev et al., 2024). La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, en inglés *American Society for Reproductive Medicine*) y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE, en inglés *European Society of Human Reproduction and Embriology*) recomiendan el uso de la supresión ovárica con GnRHa únicamente como complementaria a otras técnicas de preservación de fertilidad, o como alternativa, si todas las demás alternativas están contraindicadas (Hong et al., 2023), ya que no se conocen completamente los mecanismos responsables de su efecto protector sobre los ovarios (Arecco et al., 2021).

Sin embargo, aún no se han determinado con precisión las tasas de uso y efectividad de las distintas técnicas de preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama. Todavía existe una falta de información sobre los resultados a largo plazo y los factores que influyen en el éxito de estas intervenciones. Aunque muchos estudios aporten una visión general del tema, suelen omitir factores como la edad de la paciente, la función ovárica, y el tipo específico de técnica empleada para preservar la fertilidad (Chen et al., 2025).

II/ OBJETIVOS.

El objetivo principal de este trabajo de revisión bibliográfica es determinar cuáles son las distintas estrategias actualmente disponibles, así como aquellas en fase de investigación, para la preservación de la fertilidad en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en las que se plantea un tratamiento gonadotóxico.

En cuanto a los objetivos secundarios, se propone explorar el impacto de los distintos tratamientos oncológicos actuales sobre la función ovárica y la fertilidad de las pacientes. Además de identificar las barreras médicas, psicológicas, sociales y económicas que dificultan el acceso a las técnicas de preservación de la fertilidad; y resaltar la importancia del asesoramiento multidisciplinario y la toma de decisiones informada en pacientes con cáncer de mama.

III/ MATERIALES Y METODOS.

El estudio presentado en este trabajo corresponde a una revisión bibliográfica cuyo objetivo fue recopilar y analizar la evidencia científica disponible sobre la preservación de la fertilidad en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama.

Para ello se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline y CINAHL. La selección de las palabras clave se realizó gracias a la pregunta de investigación y se utilizaron los descriptores del vocabulario controlado Medical Subject Headings (MeSH). Las palabras clave seleccionadas fueron en este caso: “*fertility preservation OR oncofertility*”, “*cancer patients OR oncology patients OR patients with cancer*”, “*women OR female*”, “*breast cancer*” y “*treatment OR intervention OR therapy*”. Además, para obtener resultados más específicos en el proceso de búsqueda, se emplearon operadores booleanos para vincular las palabras clave, especialmente “AND”, que permite combinar términos de búsqueda para obtener resultados más específicos. Se establecieron como criterios de inclusión, que los artículos fuesen publicados entre 2020 y 2025, en los idiomas inglés, español y francés, y que abordaran técnicas de preservación de la fertilidad en mujeres con cáncer de mama, con el objetivo de acceder a estudios y artículos recientes.

Inicialmente obtuvimos en Medline 331 artículos y en CINAHL 116 artículos, lo que nos da un total de 447 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos, obtuvimos en el caso de Medline 127 artículos y en el caso de CINHAL 36. Posteriormente, se procedió a aplicar filtros adicionales de relevancia para descartar artículos, realizando una lectura preliminar de los títulos y resúmenes. Como resultado, se seleccionaron en Medline 10 artículos y en CINHAL 2 artículos. Finalmente, se efectuó una lectura crítica y exhaustiva de cada artículo, para verificar que cumplían con los criterios de inclusión. Para resumir el proceso de búsqueda y selección de artículos se presenta a continuación un diagrama de flujo.

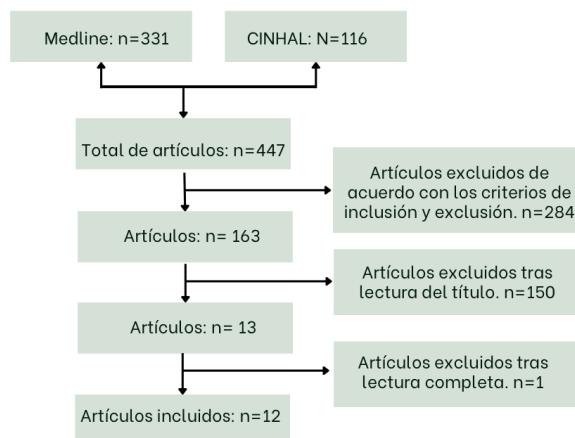


Figura 2. Diagrama de flujo, Fuente: elaboración propia.

IV/ RESULTADOS.

Los resultados corresponden a los 12 artículos obtenidos en el proceso de selección. En primer lugar, las pacientes con cáncer de mama tienen un 67% menos de probabilidades de concebir un embarazo después de la quimioterapia en comparación con la población general (Sachdev et al., 2024). Según Hong et al. (2023), los distintos tipos de tratamiento son seleccionados dependiendo de varios factores como: el subtipo, el estadio, el estatus del gen *BRCA* de la línea germinal, así como la edad y el estado de menopausia de las pacientes oncológicas. Los actuales tratamientos sistémicos para el cáncer de mama son: la quimioterapia, la terapia hormonal, la terapia dirigida, la inmunoterapia y la radioterapia (Sachdev et al., 2024). Primeramente, en las pacientes tratadas con quimioterapia constatamos que incluso si se recuperan del TRA y recuperan su menstruación, su reserva ovárica y fertilidad se puede ver afectada negativamente. La edad es el factor más relevante asociado al desarrollo de TRA, además del tipo, combinación y dosis del fármaco utilizado durante el tratamiento. En resumen, la quimioterapia afecta a los ovocitos, su función y el ciclo menstrual (Sachdev et al., 2024). La terapia hormonal con IA y Tamoxifeno aumenta significativamente el riesgo de TRA, sobre todo en mujeres mayores de 40 años, aunque este efecto parece ser reversible (Sachdev et al., 2024). Las terapias dirigidas como PARPi y los inhibidores de CDK4/CDK6 pueden alterar la reserva ovárica mediante la disminución de ovocitos foliculares primordiales, la alteración de la función de las células de la granulosa y de cúmulo, aumentando las probabilidades de aneuploidías en ovocitos, y la alteración de microambiente ovárico, aunque son necesarios estudios a largo plazo para confirmar su efecto (Hong et al., 2023; Sachdev et al., 2024). En cuanto a la inmunoterapia, se utilizan fármacos para el tratamiento del cáncer de mama como los ICIs o los anticuerpos monoclonales. Los ICIs fomentan principalmente el hipogonadismo primario y reducen la producción de ovocitos viables, dañando los ovarios (Sachdev et al., 2024). Además, pueden causar tiroiditis, adrenalitis e hipofisisitis, los cuales pueden afectar a la fertilidad mediante la alteración del eje hormonal hipotálamo-hipofisiario-ovárico (Hong et al., 2023). Sin embargo, los anticuerpos monoclonales como trazuzumab o pertuzumab presentan menor toxicidad gonadal comparada con la quimioterapia (Sachdev et al., 2024). Por último, la radioterapia generalmente tiene un impacto mínimo en la fertilidad, debido a los bajos niveles de radiación que alcanzan los ovarios y el útero (Sachdev et al., 2024).

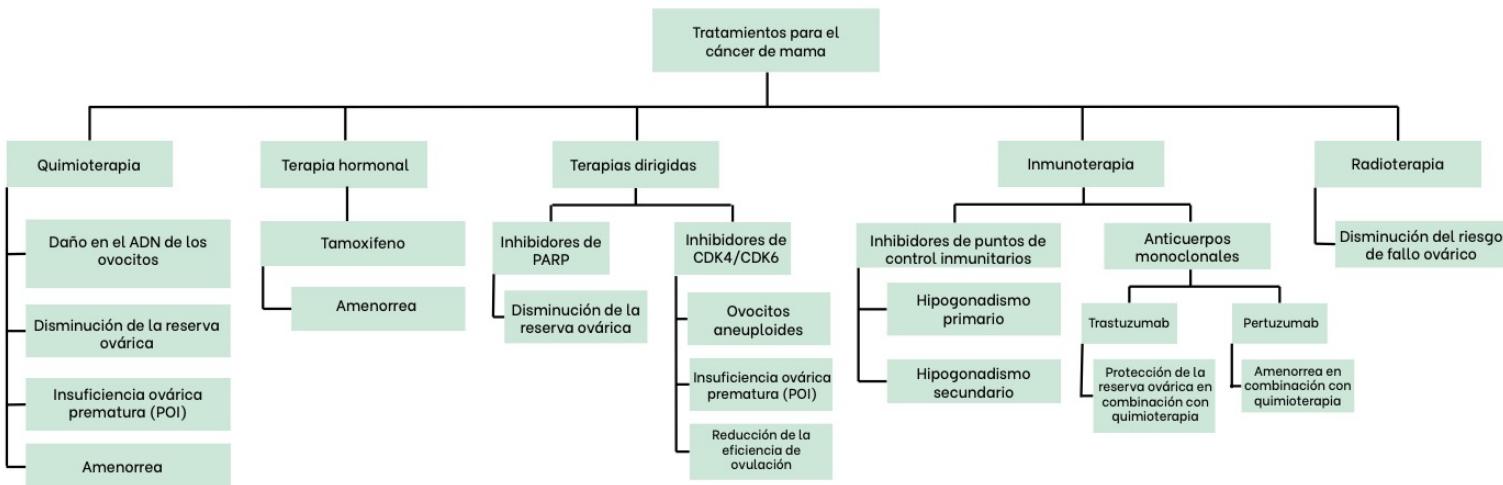


Figura 3. Consecuencias de los distintos tratamientos de cáncer de mama en la fertilidad (Sachdev et al., 2024).

Las técnicas para la preservación de la fertilidad más utilizadas son, la criopreservación de ovocitos, de embriones y de tejido ovárico. En primer lugar, la criopreservación de embriones, es una técnica eficiente para la preservación de la fertilidad con buenas tasas de embarazo, de recién nacido vivo y de implantación (Sachdev et al., 2024). En cuanto a la criopreservación de ovocitos, es más común que se realice en pacientes sin una pareja masculina, y gracias a los avances en la técnica de criopreservación los resultados son comparables a los de la criopreservación de embriones. Para llevar a cabo ambas técnicas se realiza la estimulación ovárica controlada (COS, en inglés *controlled ovarian stimulation*), que sirve para maximizar el número de ovocitos y embriones criopreservados, y aumentar de esta manera las probabilidades de embarazo, el objetivo ideal es conseguir entre 10 y 15 ovocitos. Esta técnica lleva alrededor de 10-12 días en ser completada y debe realizarse antes de la terapia contra el cáncer, además, para minimizar el retraso del inicio de la terapia se recomienda informar a las pacientes sobre las técnicas de preservación de fertilidad por si en un futuro desean ser madres (Hong et al., 2023). Por otra parte, es crucial elegir el protocolo de estimulación más adaptado a la paciente. El más utilizado es el protocolo con antagonistas de la GnRH, ya que tiene una duración relativamente corta y presenta un menor riesgo de SHO (Chen et al., 2025). En el caso de la criopreservación de embriones, además, se lleva a cabo la fecundación. Los estudios analizados resaltan ciertas limitaciones y áreas que requieren más investigación, en el caso de la criopreservación de ovocitos y embriones, observamos una baja tasa de utilización de los ovocitos y embriones previamente criopreservados (Sachdev et al., 2024). Como podemos observar igualmente en el estudio realizado por Chen et al. (2025), la tasa de utilización de los ovocitos es de 7.69%, mientras que la de los embriones es de 52.94%.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en una institución en Corea del Sur, se valoraron los resultados de preservación de la fertilidad en 174 pacientes con cáncer que fueron sometidas a 182 ciclos de estimulación ovárica regulada. La media de edad fue de 33 años, con el diagnóstico de cáncer de mama siendo el más común (78.16%). La tasa de maduración de ovocitos en metafase II (MII) registró una media general de 83.3%, siendo ligeramente inferior en pacientes con cáncer de mama (81.25%), mientras que la tasa de fecundación de embriones en estadio de 2 pronúcleos (2PN) llegó al 72.07%. Por otra parte, el número medio de ovocitos y embriones criopreservados fue mayor en pacientes con edad inferior a 35 años que en aquellas con edad superior, ovocitos en MII: 10 vs 6 y embriones: 8 vs 5, respectivamente (Kim et al., 2023). Del 33.3% de las pacientes que concluyeron su tratamiento oncológico (n=57), 8 intentaron embarazarse a través de concepción natural, con una tasa del 62.5% de éxito, y 11 mediante transferencia de embriones criopreservados, con una tasa de embarazo clínica del 36.4%. La tasa de retorno total para la utilización de gametos alcanzó el 6.3%, y el 93.7% sigue con los gametos en almacenamiento (Kim et al., 2023).

Hay distintos métodos para la COS en pacientes con cáncer de mama, como la estimulación ovárica aleatoria (en inglés, *random start*). En comparación con el método convencional de estimulación, la dosis total de gonadotropina tiende a ser algo mayor y la duración de la estimulación tiende a ser ligeramente superior, pero no hay diferencias en cuanto al total de ovocitos maduros extraídos (Hong et al., 2023). Otro método es la combinación de un IA para la estimulación ovárica, esta se utiliza ya que en ciertos subtipos de cáncer de mama hormono dependientes, como en aquellos pacientes con receptores de estrógeno positivos (Sachdev et al., 2024), los niveles suprafisiológicos de estradiol (E2) causados por la estimulación ovárica, pueden tener efectos negativos en el desarrollo del cáncer y su pronóstico. Es por ello que la combinación con un IA, como puede ser el Letrozol, durante la estimulación ovárica, inhibe el aumento de los niveles séricos de E2 y a su vez un posible impacto negativo en la progresión del cáncer. Además, en comparación con aquellos pacientes que no se habían sometido a ningún tipo de procedimiento de preservación de fertilidad, el riesgo de recurrencia y las tasas de supervivencia libre de enfermedad se mantuvieron similares (Hong et al., 2023). Otra técnica sería el *double triggering* (en español doble disparo). En pacientes con cáncer de mama, el uso de agonistas de la GnRH como desencadenante presenta mejores tasas de maduración ovocitaria, de fecundación y de embriones criopreservados, además de menores tasas de SHO, en comparación con el uso de hCG (Hong et al., 2023). En aquellas que reciben letrozol de manera rutinaria debido al COS, sobre todo, se han observado menores tasas de maduración de ovocitos, en comparación con los resultados del COS convencional (Hong et al., 2023). Para superar esta barrera, se intentó aumentar la tasa de

maduración, gracias a la activación retardada de los folículos, cuando estos alcanzan un diámetro de 20 mm, lo que resultó imposible ya que los agonistas de la GnRH tienen una vida media corta, por lo que se dificultaba la inducción de la maduración debido a niveles insuficientes de hormona luteinizante (LH) intrínsecos. Es por esto que el *double triggering*, uso de hCG y agonistas de la GnRH, sería una buena opción para estas pacientes con cáncer de mama sometidas al protocolo de Letrozol, con riesgo de tasa de maduración ovocitaria insuficiente, debido a una reserva ovárica reducida (Hong et al., 2023). Otra técnica sería la doble estimulación (en inglés *double stimulation*), esta técnica es óptima en el caso de pacientes para los que no hemos obtenido un número suficientes de ovocitos en la COS, y para los que no hay tiempo de esperar al siguiente ciclo menstrual para realizar una segunda COS debido al comienzo inminente de la terapia contra el cáncer (Hong et al., 2023). Además, el uso de agonistas de la GnRH para la maduración final de los ovocitos, disminuye el riesgo del SHO y aumenta las tasas de maduración ovocitaria y fecundación (Sachdev et al., 2024). Otra técnica es la maduración in vitro (MIV). Sus tasas de embarazo son menores en comparación con la criopreservación de ovocitos y embriones y esta se sigue considerando una técnica experimental (Hong et al., 2023).

A continuación, la OTC es apropiada para pacientes prepuberales o adolescentes premenárquicas, diagnosticadas con alguna malignidad. También es conveniente en el caso de pacientes que no pueden someterse a una COS, debido a la necesidad urgente de iniciar la terapia contra el cáncer (Hong et al., 2023) o en aquellas pacientes con deterioro de la función ovárica (Sachdev et al., 2024). Esta es un método experimental para la preservación de la fertilidad y corresponde a la transposición de los ovarios fuera de la zona de radiación. Según Valsamakis et al. (2022) la función ovárica se conserva entre el 20% y el 100% de las pacientes, aunque no se dispone de ensayos clínicos definitivos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento. El tejido puede ser reimplantado a posterior, para esto se descongela y se puede tanto colocar de nuevo en la cavidad pélvica, lo que corresponde a un trasplante ortotópico, o en otro lugar como la pared abdominal, lo que corresponde a un trasplante heterotópico (Hong et al., 2023). Según la revisión de Hong et al. (2023), el ovario transplantado empezó a funcionar después de 1 a 5 meses, y el tejido transplantado mantuvo el funcionamiento hasta 15 meses. Aunque, según Hong et al. (2023), el riesgo de transmisión de células cancerígenas mediante tejido ovárico transplantado en cáncer de mama es mínimo, la revisión de Sachdev et al. (2024), plantea que sí que hay cierto riesgo, ya que, tras un estudio con 285 pacientes, se demostró que el 33.3% de pacientes con cáncer de mama desarrollaron recurrencia después del trasplante.

La siguiente técnica es la supresión ovárica con GnRHa. Estos pueden administrarse antes y durante la quimioterapia para proteger la función ovárica, ya que detienen temporalmente su actividad y reducen su producción hormonal, dejando los ovarios en un estado latente durante la quimioterapia. De esta manera previene la insuficiencia ovárica y promueve una mayor tasa de embarazo, aunque puede causar sofocos, pérdida ósea, sequedad vaginal, disminución de la libido, cambios de humor, migrañas y depresión (Sachdev et al., 2024). Esta técnica no sirve de sustituta para las estrategias de preservación de fertilidad actualmente establecidas ya que el grado de protección de los GnRHa depende de cada individuo, y no se puede predecir (Hong et al., 2023). En el estudio llevado a cabo por Valsamakis et al. (2022), muestran que las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con un GnRHa reanudaron la menstruación regular y la función ovárica normal en aproximadamente el 85% al 90% de los casos, en comparación con el 40% a 50% en el grupo control que solo recibió quimioterapia. Además, las tasas de embarazo natural en las pacientes que recibieron el co-tratamiento con GnRHa durante la quimioterapia fluctuaron entre 23% y 88%, en comparación con el 11% al 35% en las pacientes del grupo control.

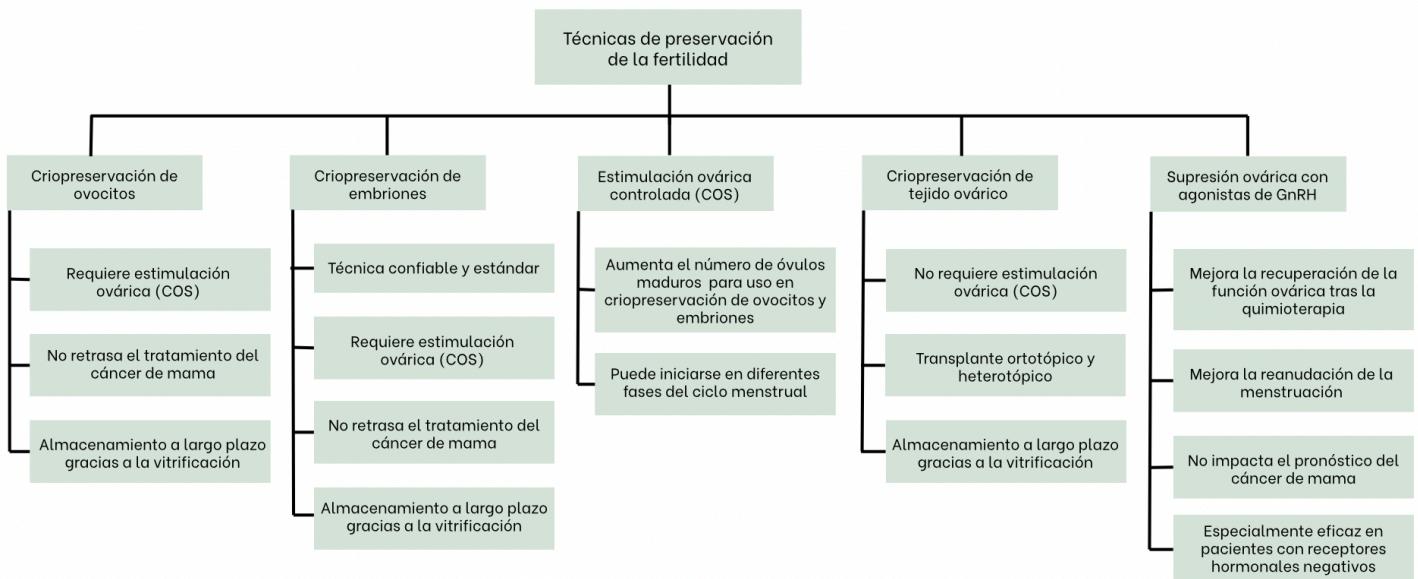


Figura 4. Estrategias de preservación de la fertilidad y su impacto en la fertilidad (Sachdev et al., 2024).

Según Chen et al. (2025), un estudio presentó los resultados en fertilidad de pacientes con cáncer de mama que recurrieron a métodos de preservación de la fertilidad y se obtuvo lo siguiente. En el grupo que optó por la criopreservación de ovocitos, la tasa combinada de embarazo en cinco estudios fue del 52.7%, en cuanto a la criopreservación de embriones, un estudio centrado específicamente en cáncer de mama mostró una tasa de embarazo del 66.7%. Por otro lado, la criopreservación de tejido ovárico mostró una tasa de embarazo cercana a 26%, aunque los casos relacionados con cáncer de mama fueron limitados en este. En el estudio retrospectivo llevado a

cabo en el artículo Chen et al. (2025), se estudiaron 42 pacientes con cáncer de mama que llevaron a cabo técnicas de preservación de la fertilidad. Las pacientes se clasificaron en dos grupos, embarazo exitoso, cuando las pacientes conseguían concebir naturalmente, gracias a células o tejidos descongelados o recurrieron a la reproducción asistida tras el tratamiento contra el cáncer, y el segundo grupo, sin embarazo. La edad media de las pacientes fue de 33.4 años, el 81% fueron sometidas a quimioterapia y el 2.4% a quimioterapia y radioterapia combinadas. El 100% de las pacientes que llevaron a cabo la criopreservación de embriones estaban casadas y el 92% de las que eligieron criopreservación de ovocitos no lo estaban. La tasa de recién nacido vivo general fue de 63.2%, siendo esta superior en el grupo de pacientes que llevaron a cabo la criopreservación de embriones. Por otra parte, un estudio revisado por Chen et al. (2025), presenta la tasa de recién nacido vivo en mujeres llevando a cabo la criopreservación de ovocitos de 30 a 34 años que fue de 8.2%, bajando hasta 2.5% para mujeres de entre 41 y 42 años, lo que indica el impacto de la edad en la TNV.

En cuanto a las barreras existentes en el tratamiento de la preservación de la fertilidad, resultan en un acceso limitado y un bajo porcentaje de supervivientes de cáncer de mama que llegan a embarazo. Una de las barreras corresponde a la médica, según la revisión de Hong et al. (2023), el 81% de los pacientes no hablaron de la preservación de la fertilidad con un especialista, aunque los médicos intenten maximizar el discutir estos temas. Por otra parte, a pesar de que los médicos tuvieran una actitud positiva frente a la preservación de la fertilidad el 27% de los pacientes no querían discutir el tema, el 47% tuvo problemas con el coste de las técnicas, y el 26% estaban preocupados por el riesgo de recurrencia. El 77% consideraron que el tratamiento del cáncer de mama era más importante que la preservación de la fertilidad (Hong et al., 2023). Además, se propuso que el estadio del cáncer de mama no tenía un impacto sobre el número de ovocitos maduros recuperados, pero que un estadio avanzado se relacionaba con un menor AFC y con necesidad de mayores dosis de gonadotropinas durante COS (Hong et al., 2023). Por otra parte, tenemos la barrera económica, ya que como objetado en la revisión de Hong et al. (2023), el 47% de las pacientes asesoradas en la preservación de su fertilidad tuvieron problemas con los costes de estas técnicas.

V/ DISCUSIÓN.

Actualmente, la criopreservación de ovocitos, embriones y tejido ovárico son las estrategias estándar para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas. La criopreservación de ovocitos y embriones son técnicas más accesibles y presentan mejores resultados en cuanto a tasas de embarazo y de recién nacido vivo en las pacientes oncológicas (Chen et al., 2025), aunque el principal obstáculo de estas técnicas es la limitación de tiempo antes de iniciar el tratamiento oncológico (Andersen et al., 2025). Estas opciones deben ofrecerse preferentemente a mujeres jóvenes, con un límite de edad sugerido de 40 años para la criopreservación de ovocitos y embriones y de 36 años para la de tejido ovárico. Aunque es posible recuperar la función ovárica tras la OTC, la criopreservación de ovocitos y embriones no protege contra el riesgo de POI inducida por el tratamiento oncológico (Arecco et al., 2021). Para preservar la función ovárica, la única estrategia recomendada es la administración de GnRHa durante el tratamiento contra el cáncer, con el fin de reducir el riesgo de gonadotoxicidad. Esta técnica puede ofrecerse a mujeres premenopáusicas mayores de 40 años en el momento del diagnóstico, incluso si no tienen interés en preservar su fertilidad. Menos del 20% de las mujeres jóvenes diagnosticadas con cáncer de mama antes de los 40 años optaron por estrategias de criopreservación, mientras que más del 90% aceptó el uso de GnRHa durante la quimioterapia. Además, el 90.6% de las pacientes diagnosticadas entre los 41 y 45 años también decidió recibir GnRHa durante la quimioterapia para reducir los riesgos de POI (Arecco et al., 2021).

Si profundizamos en las ventajas y limitaciones de las diferentes técnicas disponibles, obtenemos que la criopreservación de ovocitos representa una técnica segura y establecida, que permite a las pacientes sin pareja, principalmente, mantener su autonomía reproductiva. A su vez evita las implicaciones éticas relacionadas con la criopreservación de embriones. En cuanto a su TNV, esta es comparable a la obtenida en criopreservación de embriones, gracias a la mejora de la técnica (Hong et al., 2023), con cifras de 32% y 41%, respectivamente (Sachdev et al., 2024). Aunque la TNV disminuye considerablemente con la edad de la paciente, alcanzando el 2.5% en mujeres de entre 41 y 42 años (Chen et al., 2025). Pero para llevar a cabo esta técnica es necesaria la COS y esta puede retrasar el inicio del tratamiento contra el cáncer o incluso estar contraindicada, como en el caso de cánceres hormono dependientes. Sin embargo, el uso de protocolos de COS como el *random start*, permite criopreservar ovocitos sin retrasar significativamente el inicio del tratamiento contra el cáncer (Hong et al., 2023), y la combinación con un IA para la estimulación ovárica puede

resultar útil en los pacientes con receptores de estrógenos positivos (Sachdev et al., 2024). El estudio prospectivo llevado a cabo por Dezellus et al. (2024) con un seguimiento de 5 años, se centra en el uso del Tamoxifeno como alternativa al Letrozol en protocolos de COS, un modulador selectivo de los receptores de estrógeno. Esto se recomienda en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos ya que el objetivo de su uso es la modulación de receptores de estrógenos y la prevención del crecimiento excesivo de tumores sensibles a los estrógenos durante las COS, debido al aumento de los niveles de estrógenos. Este logró una tasa de éxito 89.5% y una media de 9.8 ovocitos maduros vitrificados por paciente, sin retrasar de forma significativa el inicio del tratamiento oncológico. Lo que es comparable a los resultados obtenidos con Letrozol en protocolos de COS en otros estudios. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue del 82% y la supervivencia global del 90%, lo que confirma la seguridad del uso de Tamoxifeno en protocolos de COS, incluso en tumores hormonodependientes. En cuanto a los resultados reproductivos, únicamente el 5.3% de las pacientes regresó a utilizar los ovocitos criopreservados durante el seguimiento, pero no hubo gestaciones logradas por técnicas de reproducción asistida. Sin embargo, el 22.1% de las pacientes logró gestaciones espontáneas, con un intervalo medio de 2.8 años tras el tratamiento oncológico (Dezellus et al., 2024). Esto confirma la eficacia del Tamoxifeno como alternativa al Letrozol para la COS en términos de producción de ovocitos en mujeres jóvenes con cáncer de mama, además de no retrasar el inicio de la terapia oncológica (Dezellus et al., 2024). En esta línea, un estudio reciente ha comparado diferentes estrategias de estimulación ovárica en mujeres con cáncer de mama, mostrando la eficacia de cada una de ellas. Un aspecto muy importante a tener en cuenta en la preservación de fertilidad en mujeres con cáncer de mama hormono dependiente es la elección del protocolo de estimulación ovárica más seguro y eficaz. En el estudio aleatorizado de Balkenende et al. (2022) se compararon tres estrategias diferentes: la estimulación convencional, la estimulación con Tamoxifeno y con Letrozol. Los resultados mostraron tasas similares de ovocitos maduros recuperados en los tres grupos, sin diferencias significativas en el número medio de ovocitos MII obtenidos, lo que muestra que la adición de estos moduladores hormonales no tiene efecto en la eficacia de la COS. Sin embargo, el uso de Letrozol ayudó a mantener los niveles de E2 más bajos, lo que puede ser una ventaja importante en pacientes con tumores hormono dependientes, esto apoya el uso de IA como alternativa en este grupo de pacientes (Balkenende et al., 2022).

No obstante, en la criopreservación de ovocitos también se presentan inconvenientes como podrían ser el coste económico, el bajo porcentaje de mujeres que a posterior utilizaran los ovocitos criopreservados, que resulta inferior que para los embriones criopreservados, con cifras

respectivamente de 7.69% y 52.94% (Chen et al., 2025), y el riesgo de complicaciones leves como el SHO (Sachdev et al., 2024). A pesar del buen pronóstico reproductivo, comparable al de pacientes con infertilidad no oncológica, la tasa de uso de los gametos criopreservados sigue siendo baja (Kim et al., 2023). El estudio de Kim et al. (2023) mostró que únicamente el 6.3% de las pacientes volvieron a utilizar sus gametos, pese a que el índice total de embarazo clínico en las que lo intentaron fue del 47.4%. Las razones primordiales para esto fueron la ausencia de pareja (23%), el deseo de un embarazo natural (19%) y la continuación de la terapia hormonal contra el cáncer (10%). Estos descubrimientos muestran que, además de la efectividad técnica, hay obstáculos psicosociales y clínicos que dificultan la aplicación de las técnicas de preservación, particularmente en mujeres con cáncer de mama que requieren tratamientos oncológicos prolongados (Kim et al., 2023). Por su parte, la criopreservación de embriones ofrece buenas tasas de embarazo clínico con cifras alrededor del 65% y una TNV del 45% en ciertos estudios (Sachdev et al., 2024). Sin embargo, esta técnica requiere contar con una pareja masculina, o recurrir a un banco de donantes, lo que puede llegar a ser una limitación en ciertas situaciones. También se presentan limitaciones éticas y en ciertos casos legales en relación con los embriones criopreservados, sobre todo en caso de cambio de la situación personal de la paciente (Sachdev et al., 2024). En cambio, la OTC ofrece ventajas a este respecto ya que en este caso no es necesaria la COS, lo que la convierte en una opción útil para pacientes que no pueden llevar a cabo dicha estimulación, por el comienzo inminente del tratamiento contra el cáncer. Además, de la posibilidad de restauración hormonal, aunque sigue siendo una técnica en desarrollo (Hong et al., 2023). Esta técnica representa la única alternativa viable para pacientes prepuberales o adolescentes pre-menárquicas diagnosticadas con alguna malignidad, así como para pacientes que presentan contraindicación hormonal. No tiene contraindicaciones en pacientes con cáncer de mama, a no ser que tengan cáncer metastásico o altas probabilidades de recurrencia, aunque, se desaconseja en pacientes mayores de 45 años, dado que presentan una reserva folicular pobre. La edad ideal para este procedimiento se ha establecido entre 30 y 40 años, aproximadamente (Hong et al., 2023). Entre sus ventajas se presenta preservar tanto la fertilidad, como la producción hormonal, además de no retrasar el inicio de la terapia oncológica (Hong et al., 2023), ya que el procedimiento quirúrgico puede realizarse en tan solo 3 a 5 días, a diferencia de los 10 a 14 días necesarios para completar un ciclo de estimulación ovárica (Andersen et al., 2025). Se han documentado tasas de embarazo clínico tras el trasplante de tejido ovárico del 26%, incluyendo embarazos tanto espontáneos como mediante FIV (Sachdev et al., 2024). Así mismo, se está explorando la posibilidad de MIV de ovocitos inmaduros extraídos del tejido ovárico, lo que permitiría obtener ovocitos maduros sin necesidad de COS, abriendo nuevas posibilidades a pacientes con baja respuesta ovárica (Andersen et al., 2025). Sin embargo, esta

técnica también presenta desventajas como la necesidad de intervención quirúrgica, como pueden ser laparoscopia o laparotomía, dependiendo del estado de salud de la paciente y la experiencia del cirujano (Sachdev et al., 2024). Para ello es necesario llevar a cabo una anestesia general (Chen et al., 2025), y conlleva un riesgo, aunque bajo, de reintroducción de células tumorales, en el caso de pacientes con tumores agresivos o diseminados. También se ha señalado que tanto la OTC como la criopreservación de ovocitos presentan tasas de utilización limitadas, pero equivalentes, lo que refuerza la necesidad de valorar estas técnicas en función de las características individuales de cada paciente (Andersen et al., 2025).

En el caso de la MIV, presenta ciertas ventajas como la posibilidad de obtener ovocitos inmaduros sin necesidad de COS, lo cual evita la exposición a altos niveles de estrógenos y es muy útil en pacientes con cáncer hormono dependientes, además de poder realizarse en cualquier momento del ciclo menstrual (Hong et al., 2023). Pero esta técnica aún presenta ciertas limitaciones como peores tasas de embarazo clínico, en comparación con las de criopreservación de ovocitos y embriones, ya que solo se han reportado cuatro casos de nacimientos tras MIV en contexto de preservación de la fertilidad (Hong et al., 2023) y que esta se sigue considerando una técnica experimental que necesita validación mediante estudios con mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo (Hong et al., 2023).

Por otra parte, la supresión con GnRHa, pueden emplearse como parte de los protocolos de estimulación ovárica o como agente quimioprotector para la preservación de la función ovárica (Valsamakis et al., 2022). Estos reducen el riesgo de POI inducida por la quimioterapia en mujeres jóvenes, mejora la recuperación de la función ovárica, hasta un 85-90%, y la probabilidad de embarazo natural a posterior (Valsamakis et al., 2022). Aún no se ha aclarado del todo cómo los GnRHa protegen al ovario, se cree que su efecto tiene componentes tanto directos como indirectos. La acción protectora de los GnRHa se atribuyó inicialmente a su capacidad de inducir un estado hormonal similar al prepuberal. Este estado hipogonadotrópico mantiene los folículos en reposo y los hace menos vulnerables al daño causado por la quimioterapia (Arecco et al., 2021). Uno de los posibles mecanismos de la protección indirecta ovárica sería la reducción del flujo sanguíneo hacia los ovarios, lo que disminuiría la cantidad de agentes quimioterapéuticos que llegan a este órgano, reduciendo así su exposición a la toxicidad (Arecco et al., 2021). De hecho, se ha demostrado que el flujo sanguíneo uterino disminuye tras la administración de GnRHa, aunque hay ciertos estudios que no han mostrado diferencias (Valsamakis et al., 2022). Otros dos posibles mecanismos incluyen una disminución de la tasa de proliferación de las células de la granulosa y a una supresión del reclutamiento folicular, ya que parecen estimular un entorno hipogondotrópico prepuberal.

(Valsamakis et al., 2022). En cuanto a los efectos directos, se ha mostrado que los GnRHR están presentes en la superficie de las células y que su activación podría tener un efecto antiapoptótico (Arecco et al., 2021). Esta técnica no interfiere con el inicio del tratamiento oncológico y no impacta el pronóstico del cáncer (Sachdev et al., 2024) (Valsamakis et al., 2022). Puede además combinarse con otras estrategias y se recomienda como opción complementaria, no como única técnica, ya que su eficacia es menor y no garantiza la conservación de la fertilidad (Valsamakis et al., 2022) (Hong et al., 2023). Esto es debido a que no parece que los cambios hormonales que producen tengan un efecto protector directo en los ovarios, más bien parece ser a través de la supresión de la función ovárica (Valsamakis et al., 2022). Cualquier posible beneficio de los GnRHa como tratamiento complementario dependería del tipo y estadio de cáncer tratado, así como el tipo agentes alquilantes utilizados. La edad o la reserva ovárica también podrían ser factores importantes ya que las pacientes en edad prepuberal parecen estar más protegidas (Valsamakis et al., 2022). A su vez, es necesario que los investigadores aclaren los criterios que utilizan para evaluar la efectividad de los GnRHa. Por otro lado, esta estrategia presenta limitaciones como la versatilidad de su efecto en distintos pacientes, la incomprendición completa de su mecanismo y que ciertos estudios han mostrado resultados negativos o ambiguos en otras malignidades como la enfermedad de Hodgkin o en estudios *in vitro*, lo que limita su generalización. Además, los GnRHa no protegen a los ovarios de la gonadotoxicidad inducida por radioterapia, por lo que no se recomienda su uso en pacientes que vayan a recibir irradiación pélvica, abdominal o corporal total (Valsamakis et al., 2022). Los protocolos con antagonistas son los más seleccionados, ya que acortan la duración de la COS, ofrecen la posibilidad de desencadenar la maduración final de los ovocitos con un agonista de la GnRH en caso de alta respuesta ovárica y reducen el riesgo de SHO (Valsamakis et al., 2022). Sin embargo, hay estudios recientes que estudian la eficacia de una estrategia alternativa que consiste en combinar en un mismo tratamiento, agonistas y antagonistas de la GnRH. Esto se debe a que por separado ambos presentan desventajas, los agonistas pueden provocar un efecto de *flare-up* durante la primera semana de tratamiento, y que, por otro lado, actualmente no se dispone de antagonistas de acción prolongada, es por ello que esta combinación podría solventarlas (Valsamakis et al., 2022). Se han realizado estudios experimentales en animales, y se han obtenido resultados controversiales. En primer lugar, en un estudio realizado en ratas hembras en edad adolescente, el uso de antagonistas y agonistas combinados y el uso de agonistas únicamente preservan la fertilidad en aquellas que recibieron quimioterapia gonadotóxica, lo que mostró que el uso combinado no ofrecía un mayor efecto protector (Valsamakis et al., 2022). Por otra parte, un estudio en ratas de 12 semanas de edad mostró que la combinación de agonistas y antagonistas evitó por completo el efecto “*flare-up*” y protegió los folículos primordiales frente a la

gonadotoxicidad inducida por el Cisplatino (Valsamakis et al., 2022). La mayoría de los metaanálisis, excepto dos, estudiados por Arecco et al. (2021) han demostrado que la administración de GnRHa reduce significativamente el riesgo de POI inducido por la terapia oncológica, especialmente cuando se consideran exclusivamente estudios realizados en pacientes con cáncer de mama. Y aquellos más amplios y recientes mostraron una mayor tasa de embarazo posterior al tratamiento en mujeres que recibieron GnRHa durante la quimioterapia (Arecco et al., 2021). Aunque el uso de GnRHa durante el tratamiento parezca seguro y potencialmente útil para preservar la función ovárica, se necesitan estudios más amplios, con definiciones estandarizadas y seguimiento a largo plazo, para confirmar su verdadero impacto en la fertilidad (Arecco et al., 2021).

En cuanto al momento adecuado para la concepción tras el tratamiento oncológico dependerá del tipo de cáncer, el estadio en el momento del diagnóstico y los tratamientos anteriores, por lo que se aconseja un asesoramiento personalizado. Generalmente, se aconseja a las supervivientes de cáncer que no intenten concebir durante los dos años posteriores al diagnóstico, con el fin de poder monitorizar una posible recaída (Sachdev et al., 2024). La baja tasa de utilización de los ovocitos y embriones previamente criopreservados obtenida en el estudio de Chen et al. (2025), puede ser debida a resultados desfavorables en el tratamiento del cáncer, recaídas, cambios en la planificación familiar y cortos períodos de seguimiento. A esto se le añade que los embarazos múltiples y sus consecuencias también son un riesgo de las técnicas de reproducción asistida, además de un mayor número de cesáreas, partos prematuros, bajo peso al nacer y mayores tasas de embarazo ectópico (Sachdev et al., 2024).

En segundo lugar, el impacto negativo de las terapias anticancerígenas en la función ovárica y la tasa de éxito en las opciones de preservación de fertilidad dependerá de factores como la edad del paciente y la reserva ovárica. Es importante considerar el riesgo en pacientes tanto de fallo ovárico debido al tratamiento contra el cáncer e infertilidad como de cáncer de mama (Hong et al., 2023). Por último, aspectos éticos como el consentimiento informado, la equidad de acceso, y el respeto hacia los deseos reproductivos de la paciente deben considerarse en el proceso de toma de decisión (Sachdev et al., 2024). Otro punto esencial es la comunicación precoz entre oncólogos y especialistas en fertilidad, y a su vez con la paciente (Hong et al., 2023). Esto es importante ya que la elección de la técnica de preservación de fertilidad debe ser una decisión informada e individualizada y los factores a tener en cuenta para seleccionar la estrategia óptima en cada caso son la edad, el estadio de desarrollo del cáncer, si hay urgencia del tratamiento oncológico, si tiene pareja o no, el deseo de embarazo futuro, y el intervalo de tiempo máximo disponible entre la COS

y el inicio de la terapia contra el cáncer (Hong et al., 2023). Sin embargo, todavía existe una falta de información detallada sobre los resultados a largo plazo y los factores que influyen en el éxito de estas intervenciones. En el estudio realizado por Chen et al. (2025), podemos observar que un mayor número de pacientes eligieron la técnica de la criopreservación de ovocitos, pero en aquellas pacientes que seleccionaron la técnica de criopreservación de embriones se obtuvo una mayor tasa de utilización de estos. Además de que la gran mayoría de pacientes con ovocitos criopreservados eran de mujeres no casadas (Sachdev et al., 2024). Por otra parte, en aquellas pacientes más jóvenes y que tenían mayor cantidad de ovocitos o embriones criopreservados, presentaban mayor probabilidad de conseguir un recién nacido vivo (Chen et al., 2025). Sin embargo, este estudio presenta limitaciones, como pueden ser la ausencia de un grupo control, el tamaño de la muestra limitado, o que los datos pertenezcan a un único centro.

Por otra parte, se estudiará el impacto de los distintos tratamientos contra el cáncer en la fertilidad de las pacientes. En primer lugar, la quimioterapia, que afecta activamente a las células que se dividen, incluyendo las células gonadales (Hong et al., 2023). Hay dos categorías de medicamentos utilizados en este tratamiento, los no específicos y los específicos al ciclo celular, los que pertenecen a la categoría de no específicos pueden causar daños severos en los folículos primordiales y a su vez amenorrea e POI, además de causar daño en el ADN de los ovocitos (Sachdev et al., 2024). En segundo lugar, la terapia hormonal consiste en el uso de medicamentos para bloquear o disminuir el nivel de hormonas en el cuerpo, para de esta forma inhibir el crecimiento de tumores hormono-dependientes. Los IA, fármacos que incluyen el Letrozol, se utilizan en mujeres menopáusicas para reducir la producción de estrógenos. En el caso de mujeres pre-menopáusicas se utiliza el Tamoxifeno y ambos fármacos muestran TRA en las pacientes tratadas (Sachdev et al., 2024). Por otro lado, las terapias dirigidas utilizan drogas dirigidas específicamente hacia moléculas y proteínas esenciales para el desarrollo del cáncer, para disminuir todo lo posible el daño hacia las células no tumorales. Como los PARPi, que se utilizan en casos tempranos y avanzados de cáncer de mama, en pacientes que presentan variantes patogénicas en la línea germinal de los genes BRCA1 o BRCA2 (Arecco et al., 2021). Estos inhiben la enzima PARP, que es necesaria para la reparación de ADN, lo que lleva a las células tumorales a acumular daño en el ADN y desencadenar la apoptosis, afectando principalmente a los folículos primordiales. Por otra parte, tenemos los inhibidores de CDK4/CDK6, moléculas dirigidas hacia las quinasas dependientes de ciclina (CDK, en inglés *cyclin-dependent kinases*), que son enzimas que controlan el ciclo celular, bloqueando de esta forma la división celular. Estos inhibidores de la PARP tienen un potencial impacto en mujeres premenopáusicas, además de aumentar las probabilidades de

aneuploidías en ovocitos y reducir la fertilidad, aunque son necesarios más estudios para entender la toxicidad de los inhibidores de CDK4/CDK6, ya que hay pocos datos sobre sus efectos a largo plazo (Sachdev et al., 2024). A continuación, la inmunoterapia consiste en un tratamiento que aprovecha el sistema inmunitario del cuerpo para identificar y eliminar células cancerígenas. En el caso de los ICIs bloquean proteínas que suprimen el sistema inmunitario, para mejorarlo, algunos ejemplos son el Pembrolizumab o la Nivolumab (Sachdev et al., 2024). Estos provocan hipogonadismo primario principalmente, reduciendo la producción de ovocitos (Sachdev et al., 2024), pero también pueden causar hipogonadismo primario mediante desarrollo de tiroiditis, adrenalitis e hipofisitis, afectando de esta manera al eje hormonal hipotálamo-hipofisiario-ovárico (Hong et al., 2023) y a la capacidad reproductiva de la paciente. En el caso de los anticuerpos monoclonales, son creados en laboratorio y diseñados para dirigirse hacia células tumorales, marcándolas así para su destrucción mediante el sistema inmunitario o directamente inhibiendo su desarrollo. En el caso de Tratuzumab protege la reserva ovárica en combinación con quimioterapia (Sachdev et al., 2024). Por último, la radioterapia usa radiación de alta energía para destruir células cancerígenas y reducir los tumores. En el cáncer de mama suele emplearse tras cirugía para eliminar cualquier célula cancerígena residual, con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia. Sin embargo, cuando se dirige a la pelvis, abdomen o la cabeza, afectando negativamente el eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal, puede ser gonadotóxica (Valsamakis et al., 2022). Aunque las tasas de embarazo tras radioterapia presentan buenos datos, sigue existiendo poca información sobre pacientes que requieren tratamiento para preservar la fertilidad después de la radiación, por lo que se necesitan más estudios para entender los riesgos asociados a la radioterapia durante el tratamiento del cáncer de mama (Sachdev et al., 2024).

A continuación, discutiremos las barreras a considerar que dificultan el acceso a estas técnicas de preservación de la fertilidad. En primer lugar, tenemos al paciente, la información sobre la infertilidad es una necesidad insatisfecha entre los adultos jóvenes supervivientes de cáncer. Además, surgen conflictos de decisión sobre planificación familiar en estos procesos complejos. La prevalencia de conflicto en la toma de decisiones es mayor en aquellas pacientes que no recibieron asesoramiento sobre planificación familiar, lo que demuestra que es fundamental incluir especialistas reproductivos en el cuidado oncológico para personas en edad reproductiva. Una gran cantidad de pacientes temen retrasar el tratamiento contra el cáncer por procedimientos de preservación de la fertilidad, lo que exige abordar estos temas antes de comenzar la terapia (Hong et al., 2023). Por otra parte, los costes económicos presentan una barrera importante para los pacientes en cuanto a iniciar el tratamiento recomendado por los especialistas, sobre todo en

mujeres jóvenes con cáncer de mama (Hong et al., 2023). Otra barrera muy importante es la limitación de tiempo para discutir las opciones sobre planificación familiar, además de la falta de especialistas con quienes consultar y la poca colaboración de expertos en reproducción. Estudios indican que programas institucionales sobre cáncer y fertilidad mejoran la satisfacción del cliente y la información recibida (Hong et al., 2023). Para superar estas dificultades, se recomienda el uso de materiales educativos estandarizados y asesoramiento a la hora de tomar decisiones sobre planificación familiar, para que los pacientes comprendan los riesgos sobre la fertilidad y tomen decisiones informadas. Además de la importancia de contar con un equipo multidisciplinar con oncólogos y especialistas en fertilidad. Esto último también lo confirman algunos estudios que recogen directamente lo que piensan y experimentan los profesionales sanitarios en su día a día. Es decir que, además de las barreras previamente discutidas, es necesario considerar el papel que tiene el equipo profesional en el acceso a las técnicas de preservación de fertilidad. En un estudio basado en entrevistas a personal sanitario, Brown et al. (2022) mostró que la falta de formación específica y la ausencia de protocolos institucionales claros influyen en la decisión de ofrecer, o no, asesoramiento sobre fertilidad a las pacientes jóvenes con cáncer de mama. También se observó que en algunos casos hay sesgos, por ejemplo, se hablaba menos de preservación a mujeres mayores, con hijos o de ciertos grupos étnicos. Incluso, algunos profesionales dijeron que evitaban iniciar conversaciones sobre fertilidad por miedo a generar más ansiedad en un momento ya de base complicado, mientras que otros admitieron no sentirse capacitados para proporcionar la información adecuada (Brown et al., 2022). Los hallazgos de este estudio reflejan que todavía hace falta mejorar la formación del personal médico y establecer protocolos claros, para que todas las pacientes tengan las mismas oportunidades de decidir sobre su fertilidad.

La probabilidad de embarazo de las pacientes oncológicas es menor en comparación con la población general, lo que es debido en parte al tratamiento oncológico, que limita la ventana fértil y tiene efectos adversos en la reproducción (Hong et al., 2023). Aunque existe preocupación por la recurrencia del cáncer debido al aumento de estrógenos durante el embarazo, se ha demostrado que las pacientes que quedan embarazadas después del cáncer tienen mejor supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia general significativamente mejor en comparación con aquellas pacientes que no lo hicieron. De todas formas, se recomienda continuar con el tratamiento antiestrogénico durante al menos dos años, y si no hay recurrencia, suspender el tratamiento e intentar conseguir un embarazo. En cuanto a complicaciones obstétricas, las supervivientes de cáncer de mama tienen un riesgo mayor de cesárea, parto prematuro, bajo peso al nacer y bebés pequeños para la edad gestacional; aunque no hay diferencias en otras complicaciones congénitas

(Hong et al., 2023). Además de las barreras clínicas y personales previamente descritas, también existen diferencias institucionales y geográficas, que reflejan desigualdad en el acceso al asesoramiento y a su vez limitan el acceso a la preservación de la fertilidad (Swain et al., 2023). Un estudio reciente realizado en Michigan mostró que solo el 14.7% de las mujeres con edad inferior o igual a 40 años, diagnosticadas con cáncer de mama, recibieron asesoramiento sobre fertilidad, y que únicamente el 3.27% llevó a cabo alguna estrategia de preservación de fertilidad, como la criopreservación de ovocitos o el uso de análogos de GnRH (Swain et al., 2023). Además, factores como la edad inferior o igual a 30 años, tener uno o ningún hijo, y residir en zonas con mayor nivel socioeconómico se asociaron significativamente con una mayor probabilidad de acceso a este asesoramiento. Por ejemplo, las pacientes menores de 30 años accedieron a la preservación de su fertilidad en un 12.2% de los casos, frente al 1.9% en mujeres entre 31 y 40 años; y las pacientes con uno o ningún hijo accedieron en un 8.2% frente al 0.9% en mujeres con dos hijos o más (Swain et al., 2023). A diferencia de otros estudios, en este caso no se encontraron diferencias significativas por etnia ni por tipo de seguro médico, lo cual sugiere que las barreras pueden estar relacionadas con factores institucionales o geográficos y no únicamente económicos o demográficos.

El deseo de maternidad en mujeres jóvenes diagnosticadas con cáncer de mama es un aspecto que debe considerarse desde el momento del diagnóstico. En un estudio reciente de Abe et al. (2024), realizado sobre una cohorte de 146 pacientes menores de 40 años, se observó que el 23.3% deseaba un embarazo en el momento del diagnóstico, mientras que un 30.8% estaban indecisas, lo que muestra la importancia de un abordaje temprano. Por otra parte, se mostró que este deseo de embarazo se asociaba de forma significativa con factores como edad joven, ausencia de hijos, estado civil soltera, estadios tempranos de cáncer de mama, y presencia de receptores hormonales positivos (ER+) (Abe et al., 2024). Pero, aunque existiera deseo de embarazo en 23,3% de las pacientes, solo el 11.3% recibió algún tipo de procedimiento para preservar la fertilidad. Uno de los principales motivos para esta baja tasa fue la indicación de quimioterapia neoadyuvante (en inglés *neoadjuvant chemotherapy*, NAC), ya que esta redujo el margen de tiempo para tomar decisiones sobre este asunto (Abe et al., 2024). Es más, el estudio destaca que ninguna paciente en estadio III de cáncer de mama optó por preservar fertilidad, lo que refleja el impacto del pronóstico del cáncer sobre las decisiones reproductivas.

Por último, resaltar otro punto relevante, que es la comunicación y asesoramiento de los pacientes en la toma de decisiones. La oncofertilidad se refiere a la necesidad urgente e insatisfecha de pacientes con cáncer candidatas para recibir terapias oncológicas que amenazan su fertilidad. El asesoramiento en oncofertilidad es crucial para informar a los pacientes oncológicos el riesgo de

desarrollar POI e infertilidad inducida por el tratamiento anticancerígeno. Consiste en presentar las distintas opciones para preservar la función ovárica y la fertilidad. Los pacientes con cáncer de mama más jóvenes tienden a padecer tumores con características más agresivas y a su vez a recibir mayor quimioterapia y terapias endocrinas más largas, lo que puede afectar su fertilidad de forma directa, a través de la terapia contra el cáncer e indirectamente a través de la disminución de la reserva ovárica, dada por el aumento de la edad mientras se completa el tratamiento oncológico (Hong et al., 2023). Aunque muchas pacientes oncológicas desean ser madres, la preservación de la fertilidad sigue siendo poco frecuente, esto es debido a la falta de información, tanto por parte de las pacientes como de los profesionales de la salud (Hong et al., 2023). Para mejorar la toma de decisiones, es crucial proporcionar un asesoramiento oportuno y materiales educativos, para así poder aumentar el conocimiento sobre la preservación de la fertilidad en las pacientes y reducir el conflicto sobre la toma de decisión sin generar más ansiedad. La toma de decisiones informada en pacientes con cáncer de mama debe contener los riesgos y beneficios del tratamiento, generar expectativas realistas y abordar el impacto en la fertilidad, así como las opciones para preservarla y coordinar el momento del tratamiento de fertilidad con el tratamiento oncológico (Sachdev et al., 2024). Además, se ha demostrado que las intervenciones psicosociales también ayudan a reducir el estrés. Las pacientes también se enfrentan a obstáculos como el tiempo limitado antes del tratamiento, el miedo a la recurrencia del cáncer, el alto coste del tratamiento, el desconocimiento del proceso e incluso la falta de implicación de los profesionales, quienes muchas veces creen que no es su responsabilidad abordar estos temas (Hong et al., 2023). Las conversaciones sobre la preservación de la fertilidad deben tener en cuenta la edad, la situación de pareja, las creencias religiosas o culturales, las limitaciones económicas y el estadio de la enfermedad o el plan de tratamiento (Sachdev et al., 2024). Ante todo, se recomienda un enfoque multidisciplinar que incluya oncólogos, ginecólogos, endocrinólogos, psicólogos y otros especialistas para ofrecer una información completa y apoyo emocional al paciente. Las entrevistas psicológicas también pueden ser útiles para explorar el malestar psicológico y ayudar a las pacientes a expresar sus emociones y tomar decisiones informadas (Hong et al., 2023).

VI/ CONCLUSIONES.

En conclusión, el impacto de los tratamientos para el cáncer de mama en la fertilidad es una preocupación importante para las mujeres jóvenes especialmente, porque la incidencia en este grupo ha aumentado debido al retraso en la maternidad. Esto es debido a que algunos tratamientos pueden dañar las gónadas y afectar gravemente la capacidad reproductiva de las pacientes. Por otra parte, se ha demostrado que el embarazo no tiene un efecto negativo sobre el pronóstico del cáncer de mama. Es por esto por lo que es fundamental recomendar y considerar el integrar la preservación de la fertilidad dentro del plan oncológico, permitiendo a las pacientes tomar decisiones informadas. Dado el avance en los tratamientos oncológicos, el aumento en las tasas de supervivencia y la mayor demanda de calidad de vida, se debe fomentar la preservación de la fertilidad antes del inicio del tratamiento contra el cáncer. Existen distintas opciones, cada una con sus respectivos beneficios y limitaciones. En primer lugar, la supresión ovárica con agonistas de la GnRH durante la terapia oncológica puede ayudar a proteger la función ovárica y preservar la fertilidad sin afectar negativamente el pronóstico oncológico, incluso en pacientes con cáncer de mama que presentan receptores hormonales positivos. Por otra parte, la criopreservación de ovocitos o embriones requiere estimulación ovárica, pero gracias a protocolos de COS como *random start* se puede minimizar el tiempo de inicio del tratamiento oncológico. Sin embargo, la criopreservación de tejido ovárico es útil cuando no se puede retrasar el inicio del tratamiento anticancerígeno, ya que permite conservar tejido ovárico mediante cirugía para un futuro trasplante, sin necesidad de COS. Además, es útil en el caso de pacientes premenárquicas o aquellas con cáncer hormono dependientes en las que no es posible realizar una COS. No obstante, es importante tener en cuenta factores como la edad, el estadio y el tipo de cáncer, el tratamiento utilizado y los criterios empleados para evaluar la preservación de la fertilidad. Aunque las tasas de utilización de los gametos criopreservados son bajas, los resultados clínicos muestran que la preservación de fertilidad mediante vitrificación de ovocitos o embriones ofrece oportunidades reales de embarazo, con tasas similares a las observadas en población infértil no oncológica. El valor psicológico de conservar gametos, incluso sin utilizarlos de forma inmediata, debe considerarse como un componente del beneficio global que estas estrategias pueden aportar a las pacientes oncológicas.

Sin embargo, existen barreras relacionadas con los médicos, pacientes, aspectos psicológicos y el apoyo económico, por lo que debería priorizarse eliminarlas y facilitar una decisión conjunta con un equipo multidisciplinar. Para tomar la decisión adecuada de cara al futuro, es fundamental proporcionar información apropiada en el momento oportuno y derivar tempranamente a las

pacientes a un especialista en fertilidad. Es esencial ofrecer apoyo integral a las pacientes, abordar aspectos psicológicos, éticos y respetar su autonomía. De cara al futuro, más investigaciones son necesarias para mejorar las técnicas de preservación de la fertilidad actuales, la individualización de los protocolos adaptándose a cada paciente, nuevos avances en medicina reproductiva e investigar nuevas formas de reducir la toxicidad gonadal con el fin de optimizar aún más la calidad de vida de las pacientes supervivientes de cáncer de mama.

VII/ BIBLIOGRAFÍA.

- Abe, T., Kataoka, A., Uehiro, N., Yoshida, N., Nishimura, M., Ozaki, Y., Kogawa, T., Takano, T., Ohno, S., & Ueno, T. (2024). Desire for pregnancy and fertility preservation in young patients with breast cancer. *Breast Cancer*, 31(6), 1137-1143. <https://doi.org/10.1007/s12282-024-01633-y>
- Andersen, C. Y., Donnez, J., Ernst, E., Gook, D., Pellicer, A., Von Wolff, M., Suzuki, N., Roux, C., & Dolmans, M.-M. (2025). Ovarian tissue cryopreservation in breast cancer patients: Glass half empty or glass half full? *Reproductive BioMedicine Online*, 50(1), 104442. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104442>
- Arecco, L., Ruelle, T., Martelli, V., Boutros, A., Latocca, M. M., Spinaci, S., Marrocco, C., Massarotti, C., & Lambertini, M. (2021). How to Protect Ovarian Function before and during Chemotherapy? *Journal of Clinical Medicine*, 10(18), 4192. <https://doi.org/10.3390/jcm10184192>
- Balkenende, E. M. E., Dahhan, T., Beerendonk, C. C. M., Fleischer, K., Stoop, D., Bos, A. M. E., Lambalk, C. B., Schats, R., Smeenk, J. M. J., Louwé, L. A., Cantineau, A. E. P., De Bruin, J. P., Linn, S. C., Van Der Veen, F., Van Wely, M., & Goddijn, M. (2022). Fertility preservation for women with breast cancer: A multicentre randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols. *Human Reproduction*, 37(8), 1786-1794. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac145>
- Brown, K., Armstrong, N., & Potdar, N. (2022). Fertility preservation decisions in young women with breast cancer: A qualitative study of health care professionals' views and experiences. *Human Fertility*, 25(5), 903-911. <https://doi.org/10.1080/14647273.2021.1933219>
- Caffarel, M. M., Pensa, S., Wickenden, J. A., & Watson, C. J. (2011). Molecular Biology of Breast Cancer. En Wiley, *Encyclopedia of Life Sciences* (1.^a ed.). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0023164>
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194-1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- Chen, C.-Y., Yi, Y.-C., Guu, H.-F., Chen, Y.-F., Kung, H.-F., Chang, J.-C., Chen, L.-Y., Hung, C.-C., & Chen, M.-J. (2025). Pathways to motherhood: A single-center retrospective study on fertility preservation and reproductive outcomes in patients with breast cancer. *Journal of the Formosan Medical Association*, 124(2), 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2024.08.005>
- Dezellus, A., Mirallie, S., Leperlier, F., Sauterey, B., Bouet, P.-E., Dessaint, A., Duros, S., Gremeau, A. S., Mouret-Reynier, M.-A., Durand, L. M., Venat, L., De Blay, P., Robert, M., Freour, T., Campone,

M., Blanc-Lapierre, A., & Bordes, V. (2024). Use of tamoxifene-controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation before breast cancer treatment: A prospective cohort study with a 5-year follow-up. *The Breast*, 77, 103776. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103776>

Goutsouliak, K., Veeraraghavan, J., Sethunath, V., De Angelis, C., Osborne, C. K., Rimawi, M. F., & Schiff, R. (2020). Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(4), 233-250. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0299-9>

Hong, Y. H., Park, C., Paik, H., Lee, K.-H., Lee, J. R., Han, W., Park, S., Chung, S., & Kim, H. J. (2023). Fertility Preservation in Young Women With Breast Cancer: A Review. *Journal of Breast Cancer*, 26(3), 221. <https://doi.org/10.4048/jbc.2023.26.e28>

Kim, J. H., Alzahrani, H. S., Lee, S. R., Kim, S. H., & Chae, H. D. (2023). Outcomes of Fertility Preservation for Female Cancer Patients in a Single Tertiary Center. *Yonsei Medical Journal*, 64(8), 497. <https://doi.org/10.3349/ymj.2023.0009>

Li, Y., Zhang, H., Merkher, Y., Chen, L., Liu, N., Leonov, S., & Chen, Y. (2022). Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, 15(1), 121. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01341-0>

Sachdev, P. A., Ayad, N. G., & Constantinou, C. (2024). Breast cancer Treatment and Fertility Preservation: A Narrative Review of Impacts, Strategies and Ethical Considerations. *Current Oncology Reports*, 26(12), 1575-1585. <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01619-1>

Swain, M., Miller, M., Cannella, C., & Daviskiba, S. (2023). Disparities in fertility preservation among patients diagnosed with female breast cancer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 40(12), 2843-2849. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02968-9>

Valsamakis, G., Valtetsiotis, K., Charmandari, E., Lambrinoudaki, I., & Vlahos, N. F. (2022). GnRH Analogues as a Co-Treatment to Therapy in Women of Reproductive Age with Cancer and Fertility Preservation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4), 2287. <https://doi.org/10.3390/ijms23042287>

Winters, S., Martin, C., Murphy, D., & Shokar, N. K. (2017). Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. En *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 151, pp. 1-32). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>