

**TRABAJO FIN DE MASTER EN BIOLOGÍA Y TECNOLOGÍA  
APLICADA A LA REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA.**

**TITULO:**

**INFLUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS DE INDUCCIÓN  
OVULATORIA EN MUJERES DIAGNOSTICADAS DE  
CÁNCER GINECOLÓGICO.**

**ALUMNO: MÓNICA ARNAU ENGUÍDANOS.**

**TUTORA: MARIA CRUZ PALOMINO.**

**CO-TUTOR: DAVID CASTRO GONZALEZ.**

**Alcobendas, 2021-2022.**

## **INDICE:**

<b>Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>Palabras clave.....</b>	<b>4</b>
<b>Introducción</b>	
1. Preservación de la fertilidad.....	5-6
2. Preservación oncológica de la fertilidad.....	7-8
2.1. Tipos de preservación oncológica.....	8-11
3. Estimulación ovárica.....	12-14
<b>Hipótesis.....</b>	<b>14</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>14</b>
<b>Materiales y métodos.....</b>	<b>15</b>
<b>Resultados</b>	
1. Datos poblacionales.....	16-23
2. Resultados clínicos.....	24-27
<b>Discusión.....</b>	<b>27-28</b>
<b>Conclusión .....</b>	<b>29</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>30-31</b>

## RESUMEN

En los últimos años, el retraso provocado en la edad de maternidad ha aumentado los problemas de fertilidad, con el aumento de la edad disminuye la reserva ovárica y la capacidad reproductiva de las mujeres.

Múltiples estudios afirman que a los 35 años casi el 90% de la reserva ovárica disminuye, al igual que las probabilidades de embarazo. Hoy en día, más de un 10% de las mujeres embarazadas en España supera los 40 años, incrementando la necesidad de utilizar tratamientos de reproducción asistida. La preservación de la fertilidad ha desarrollado un gran crecimiento en los últimos años, ya no solo para mujeres que deseen retrasar la edad de gestación, también en pacientes diagnosticadas de enfermedades genéticas, cáncer o hombres transgénero.

En relación con las pacientes oncológicas y la preocupación por mejorar su calidad de vida, tras las altas tasas de supervivencia reportadas, el riesgo de infertilidad después de la terapia oncológica es difícil de predecir, dependerá de la edad, la reserva ovárica previa y el tratamiento oncológico recibido.

## ABSTRACT

In recent years, the delay caused in the age of maternity has increased fertility problems, with the increase in age the ovarian reserve and reproductive capacity of women decreases.

Multiple studies claim that by age 35 almost 90% of the ovarian reserve decreases, as do the chances of pregnancy. Today, more than 10% of pregnant women in Spain are over 40 years old, increasing the need to use assisted reproduction treatments. Fertility preservation has developed a great growth in recent years, not only for women who wish to delay the age of gestation, but also in patients diagnosed with genetic diseases, cancer or transgender men.

In relation to cancer patients and the concern to improve their quality of life, after the high survival rates reported, the risk of infertility after cancer therapy is difficult to predict, it will depend on age, previous ovarian reserve and cancer treatment received.

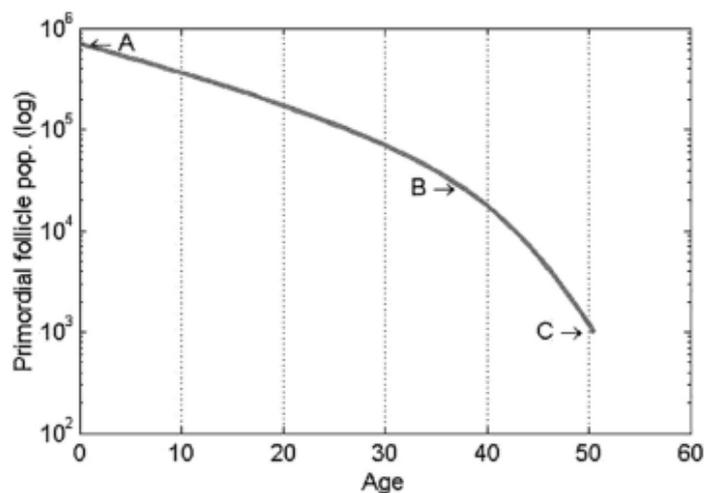
**PALABRAS CLAVE:** fertility-sparing surgery/ fertility preservation/ gynaecological cancer/ ovarian stimulation/assisted reproductive techniques/ oncofertility/ ART treatment-safety

## INTRODUCCIÓN

### 1.- Preservación de la fertilidad

Desde que en 1978 naciera la primera niña concebida por *fecundación in vitro* el uso de las técnicas de reproducción asistida (ART) se ha visto implementado, en gran parte, a causa del aumento en las mujeres de la edad gestacional que afecta de manera negativa a su capacidad reproductiva, disminuyendo su reserva ovárica y su calidad ovocitaria [1,2].

Como se observa en la figura 1, en el momento del nacimiento (A) se cuenta con el mayor número de folículos primordiales, los cuales van disminuyendo con el aumento progresivo de los años, alcanzando el punto más bajo, de manera generalizada, a partir de los 50 años [3].



**Figura 1:** cantidad de folículos primordiales desde el nacimiento (A) hasta la menopausia (C) (Guía ESHRE).

En la actualidad, existen diferentes técnicas que permiten estimar la reserva ovárica y de esta manera, poder individualizar los tratamientos para cada paciente. Las pruebas de imagen se utilizan para el recuento de los folículos antrales (RFA) y medir su volumen (VO); los estudios bioquímicos de estradiol (E2), FSH y hormona antimülleriana (AMH) se encuentran relacionados con la respuesta ovárica [4].

Indicador	Valor normal	Explicación
<b>FSH</b>	$\leq 10$ mUI/ml	Un aumento puede significar una disminución de los folículos antrales.
<b>E2 (estradiol)</b>	$\leq 60$ pg/ml	Un aumento indica una foliculogénesis acelerada y una baja respuesta.
<b>AMH (antimülleriana)</b>	0.5-1.1 ng/ml	Una disminución de AMH es signo de baja respuesta, se relaciona también con un RFA inferior. Un aumento de AMH indica alta respuesta.
<b>RFA (recuento folículos antrales)</b>	$\geq 7$ u	Un recuento inferior a 6 entre ambos ovarios se considera bajo recuento.
<b>VO (volumen ovárico)</b>	$\geq 3$ ml	Un volumen inferior indica baja respuesta.

*Tabla 1: Parámetros utilizados para estimar la reserva y respuesta ovárica.*

De entre todos los métodos posibles, el recuento de folículos antrales junto con la hormona antimülleriana (AMH), son los dos más aceptados por su eficacia y poca variabilidad a lo largo del ciclo, lo cual facilita su determinación, sin embargo, no se puede predecir ni la calidad del futuro blastocisto ni la tasa de embarazo. Se sabe que los niveles de la hormona antimülleriana (AMH) son inferiores en pacientes con cáncer o con alguna enfermedad hematológica, es más, mujeres con unos niveles bajos de esta hormona, tardan más en recuperar la función ovárica normal después del tratamiento y cura de la enfermedad [3].

La preserva de la fertilidad, se ha convertido en las últimas dos décadas en uno de los tratamientos más importantes dentro de las técnicas de reproducción asistida, no solo para mujeres que desean retrasar su maternidad, también en hombres transgénero, mujeres con enfermedades autoinmunes o trastornos genéticos que pueden producir un fallo ovárico precoz (FOP), como el síndrome de Turner o por último, mujeres en edad reproductiva diagnosticadas de cáncer cuyo tratamiento puede afectar a la evolución de su fertilidad [7].

## 2.- Preservación oncológica de la fertilidad

Los avances en la medicina han permitido una mayor rapidez en el diagnóstico de cáncer ginecológico aumentando la prevalencia en mujeres menores de 35 años, la gran mayoría de estas pacientes, sobre todo las que se encuentran en la etapa adolescente, serán diagnosticadas de cáncer antes de tener su primer hijo. [13]

Actualmente se conoce que hasta un 80% de mujeres sobrevivirán, superando la enfermedad a los cinco años del diagnóstico, incrementando la necesidad de encontrar tratamientos que ayuden a mejorar su calidad de vida presente y futura. El riesgo de infertilidad después de la terapia es difícil de conocer y dependerá de la edad de la paciente, de su reserva ovárica, del tumor diagnosticado y del tratamiento recibido; sin embargo, hasta un 42% de estas mujeres podrían padecer un fallo ovárico precoz (FOP), a causa del tratamiento oncológico administrado, con ausencia de ciclos menstruales durante más de 4 meses y un incremento de FSH en mujeres adultas. [4,8, 10]

En el caso de tumores ginecológicos, el tratamiento quirúrgico afecta directamente al aparato reproductor femenino, mientras que la radio/quimioterapia aumenta el riesgo de gonadotoxicidad. Aunque la radioterapia abdominal y pélvica está asociada con una gonadotoxicidad significativa, esta dependerá del tamaño del campo de radiación y su magnitud, pudiendo causar lesiones a nivel uterino [9]. Asimismo, uno de los factores que más influye en el desarrollo de una insuficiencia ovárica prematura, es el aumento de la edad en el momento del tratamiento, pudiéndose describir tres grados de severidad o riesgo

- Riesgo elevado (>80%);  $\geq 40$  años
- Riesgo moderado (40%-60%); 30-39 años.
- Riesgo leve (20%);  $\leq 30$  años.

Un estudio reciente demostró como en un grupo de pacientes jóvenes sometidas a quimioterapia y tratamientos de preservación de la fertilidad, pese a que tuvieron riesgo de amenorrea y menopausia precoz, los datos de embarazo fueron elevados. Debido al gran interés generado en la sociedad por mejorar la calidad de vida de las pacientes diagnosticadas de cáncer, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda la preservación de la fertilidad como primera elección para asegurar en un futuro la capacidad reproductiva en estas mujeres [3,7].



*Figura 2: resumen de los factores que elevan el riesgo de gonadotoxicidad (Guía ESHRE)*

## 2.1. Tipos de preservación oncológica de la fertilidad

La evolución de los procesos de congelación lenta desde el año 1990 ha permitido el desarrollo de diferentes técnicas para la preservación de la fertilidad. La vitrificación además de ser un método más rápido se ha comprobado que reduce la formación de hielo en las células, elevando la tasa de supervivencia tras la desvitrificación [6].

**Vitrificación de ovocitos y embriones.** Considerados los procedimientos más utilizados en mujeres o parejas que desean alargar la etapa reproductiva de la mujer, a causa de los perjuicios de la edad sobre la calidad ovocitaria o por causas médicas, dando un margen de tiempo para tener unas mejores condiciones personales. Además, las preservas realizadas a edades tempranas reducen la incidencia de aneuploidía asociada a la edad.

Desde 2013 la vitrificación de ovocitos se propuso como la técnica de elección entre las mujeres, sobre todo entre las jóvenes o de edad adolescente, favoreciendo su reproducción de manera autónoma debido a que la preservación de embriones está sujeta a aspectos legales que implica a la pareja, de manera conjunta, y en caso de separación no podrían ser utilizados.

Pese a los pocos datos que existen sobre la eficacia en el uso posterior de ovocitos u embriones crioconservados, la probabilidad de embarazo tras la desvitrificación en mujeres que realizaron la preserva con menos de 35 años, supera el 90% sin embargo aquellas que tenían 35 años o más la tasa de éxito ronda el 50%, las pacientes deben ser conscientes que a partir de los 36 años existe un riesgo elevado de aneuploidías genéticas, relacionadas también con posibles problemas de infertilidad, que pueden influir en la supervivencia de ovocitos y embriones, en la desvitrificación.

En una primera investigación, de 176 mujeres que realizaron una preserva de ovocitos, solo 10 de ellas utilizaron sus ovocitos un tiempo después con una tasa de recién nacidos del 44%. En otro análisis retrospectivo, se observó un grupo de 1073 mujeres que crioconservaron ovocitos por motivos oncológicos, donde solo 80 hicieron uso de ellos más tarde, con una tasa de recién nacido del 41.1% frente a 641 de 5289 mujeres que, por edad, decidieron preservar su fertilidad, con una tasa de éxito después de la transferencia del 68.8%. Finalmente, en un estudio prospectivo más reciente se comparó la tasa de recién nacidos vivos entre mujeres que preservaron por motivos oncológicos y aquellas que no padecían una enfermedad grave; los resultados mostraron una tasa de recién nacido vivo del 21% para los casos de preservación oncológicas, mientras alcanzó un 47% en aquellas que habían preservado por otros motivos médicos

Un grupo de investigación americano comparó un grupo de mujeres diagnosticadas de cáncer sin problemas de infertilidad, otro grupo de mujeres con cáncer más problemas de fertilidad y, por último, un grupo de mujeres que realizaron una preserva por edad. La tasa de uso de los embriones crioconservados fue de 10.8%, 31.3% y 85% respectivamente, concluyendo que las pacientes diagnosticadas de cáncer hacen un menor uso, en un corto periodo de tiempo, de las preservas. Este hecho, sumado a la inferior tasa de recién nacido vivo en mujeres que previamente habían sido diagnosticadas de cáncer (41.1% vs 68.8%), refuerza la opinión de que se relacione con el incremento de la edad en estas mujeres a la hora de iniciar un tratamiento de reproducción asistida utilizando los embriones crioconservados.

Ambos tratamientos anteriores requieren de una estimulación ovárica para poder realizarse. Pese a que los riesgos suelen ser bajos, los medicamentos pueden tener efectos secundarios que aumentan con la edad, como alteraciones endocrinas, riesgo de trombosis, hemorragias e infecciones que afecten al sistema inmune. Por ello, es aconsejable que las pacientes cuenten con un estilo de vida saludable y que no se tomen la crioconservación como un seguro a largo plazo; asimismo, existen otras técnicas de reproducción asistida para preservar la fertilidad que según la paciente puede ser más conveniente.

**Maduración *in vitro* de ovocitos (IVM)**, utilizada sobre todo en mujeres con riesgo de hiperestimulación ovárica, consiste en la incubación de 24 a 48 horas de ovocitos sin decumular, extraídos de pequeños folículos antrales ( $\leq 10\text{mm}$ ) y su posterior vitrificación una vez hayan madurado. El protocolo de estimulación requiere dosis de FSH mucho más bajas que en los casos anteriores y no siempre se administrará el *trigger* que desencadenaría la maduración final ovocitaria antes de la punción, aunque los resultados de un estudio llevado a cabo en 2016 no muestran diferencias significativas en el número de ovocitos inmaduros aspirados y ovocitos totales vitrificados utilizando o no *trigger*.

En pacientes con cáncer este tratamiento puede ser su mejor opción, sobre todo si se dispone de poco tiempo o si el tumor es hormono-dependiente, evitando el efecto perjudicial de la estimulación ovárica, pese a que los datos existentes reporten menos ovocitos (5-12 ovocitos) en comparación con un procedimiento de estimulación normal (8-18 ovocitos). De un total de 207 tratamientos de maduración *in vitro* realizado en pacientes oncológicas, un 6.5% utilizó sus ovocitos vitrificados de los que se obtuvieron 3 nacidos vivos.

**Criopreservación de tejido ovárico.** Alternativa considerada aún como una técnica experimental a pesar de sus buenos resultados en aquellos países donde se practica. La congelación de tejido ovárico y posterior trasplante ayuda a reestablecer de manera natural la función ovárica en mujeres con riesgo de padecer insuficiencia ovárica prematura (POI). En 2018, en un periodo de 1 a 8 meses después del trasplante, se notificaron 131 embarazos de los cuales 93 fueron nacidos vivos; por lo que más de un 80% de las mujeres fueron capaces de reparar su funcionamiento ovárico.

No todas las pacientes son aptas para este tratamiento. El primer criterio a tener en cuenta es la edad, aunque en los últimos años se han incluido mujeres de más de 40 años, no se han reportado embarazos a partir de los 38 años, por ello se recomienda el procedimiento a mujeres jóvenes de no más de 35 años, con un elevado riesgo de fallo ovárico prematuro como consecuencia del tratamiento oncológico, que no hayan iniciado un tratamiento previo, que la intervención quirúrgica no suponga un daño perjudicial y que tengan una elevada probabilidad de supervivencia.

Aunque el criterio óptimo es realizar la crioconservación del tejido previo al inicio del tratamiento oncológico debido al efecto negativo sobre la densidad folicular y su función, en 2019 se observó que no había diferencias significativas en la tasa de recuperación ovárica y de nacidos vivos en mujeres que se encontraban en los primeros meses de quimioterapia. Sin embargo, no existen datos concluyentes sobre el posible riesgo de trasplantar tejido con células cancerígenas, por ello esta técnica no suele recomendarse en pacientes diagnosticadas de cáncer ovárico [7].

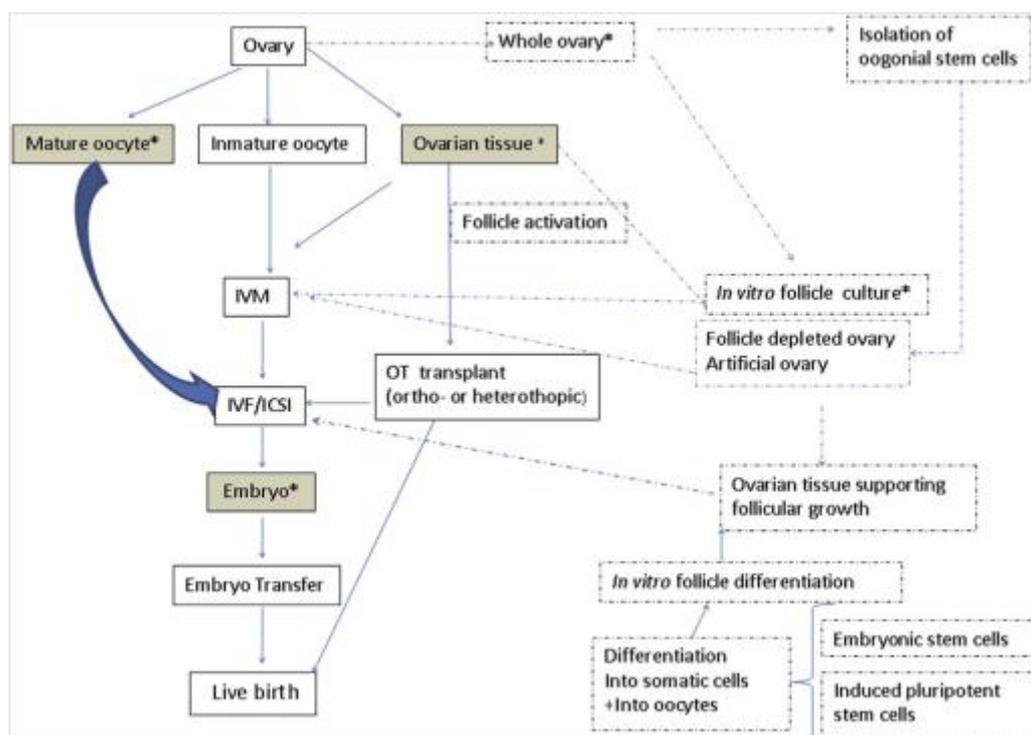


Figura 3: esquema de las técnicas de preservación de la fertilidad en mujeres [1]

### 3.- Estimulación ovárica

La estimulación ovárica debe ser un procedimiento seguro y eficaz, con el fin de conseguir, en un tiempo limitado, el mayor número de ovocitos posibles. Los especialistas en reproducción asistida necesitan alrededor de dos semanas para completar un ciclo de estimulación ovárica; sin embargo, tras el diagnóstico oncológico, existe un periodo de estudio del tumor previo al tratamiento, donde la radiación absorbida, debido a las distintas pruebas realizadas, se ha demostrado que no influye de manera significativa sobre la cantidad de ovocitos maduros obtenidos. [10, 14]

Los resultados refuerzan la recomendación de que las pacientes empiecen el tratamiento de inducción ovulatoria con la mayor brevedad posible desde el diagnóstico oncológico. Tras un estudio reciente donde se incluyeron 1302 mujeres normo respondedoras, se concluyó que el número de ovocitos maduros obtenidos no era dependiente del momento del ciclo en el que se iniciara la estimulación. La fase del ciclo se define en función de la última menstruación y del perfil hormonal. La estimulación clásica se inicia en la fase folicular, mientras que el inicio en la fase lútea presenta como desventajas la necesidad de un uso mayor de cantidad de gonadotropinas y la obligatoriedad de vitrificar los embriones u ovocitos. No obstante, en casos donde se precisa cierta rapidez, como es el caso de las pacientes oncológicas, ambas estimulaciones serían válidas, es lo que se conoce como protocolo *Random-start*. Incluso en pacientes con una baja respuesta, se podría llevar a cabo una doble estimulación en un mismo ciclo, *duostim*; en este protocolo, la primera estimulación se iniciaría en la fase folicular y la segunda inmediatamente después de la primera punción folicular, en un intervalo de tiempo entre 1-5 días, aprovechando la fase lútea del mismo ciclo menstrual. Las investigaciones acerca de este procedimiento son todavía insuficientes, pero sí se ha podido observar que la calidad de los ovocitos obtenidos durante la estimulación en fase lútea tiene la calidad suficiente para poder vitrificarse o incluirse en un ciclo de FIV/ICSI [5].

De los más de 2200 ciclos descritos en las guías de la ESHRE, más del 90% coinciden en la preferencia del uso de un protocolo corto con antagonista de la GnRH (ant-GnRH) frente al protocolo largo con agonistas, ya que se trata de estimulaciones más cortas, seguras y eficaces, donde se puede utilizar un agonista como *trigger* para desencadenar la maduración final ovocitaria, aprovechando su efecto *flare-up* y reduciendo el riesgo de hiperestimulación

ovárica. La administración del inductor final de la maduración ovocitaria se realizará según el tamaño folicular; cuando este sea de 16-22mm, en caso de pacientes normorespondedoras, se aconseja la utilización de hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) para la maduración final. Los datos acerca de la comparación entre el uso de agonista o hCG siguen sin ser concluyentes, pero se han reportado un mayor número de embarazos con gonadotropina coriónica humana [7,5].

En el caso de pacientes oncológicas, la estimulación ovárica puede presentar serias dificultades si se trata de tumores hormono-dependiente. La elevación en los niveles fisiológicos de estradiol podría desencadenar una mayor proliferación de células tumorales. Por ello, con el fin de reducir los niveles de estradiol durante el tratamiento, desde hace más de diez años, se administra un inhibidor de la aromatasa en el protocolo de estimulación como el Letrozol o Tamoxifeno [11,12]. Pese a que las comparaciones entre ambos inhibidores se han realizado en un grupo reducido de individuos, en una revisión sistemática de 2005 se observó que el número de ovocitos maduros obtenidos era mayor en estimulaciones realizadas con letrozol. Asimismo, pacientes cuyo protocolo era combinado con tamoxifeno, tenían niveles más elevados de estradiol que en un ciclo FIV convencional. En el caso de estimulaciones combinadas con letrozol no se han identificado diferencias en los días de tratamiento y cantidad de gonadotropinas necesarias en relación con las preservaciones de fertilidad por indicación de edad. En pacientes diagnosticadas de cáncer se han reportado el mismo número de ovocitos y embriones crioconservados tanto en protocolos de estimulación convencionales o combinados con letrozol.

El letrozol inhibe la aromatización de andrógenos a estrógenos, provocando la acumulación folicular de andrógenos de forma temporal, esta acumulación amplifica la expresión del receptor de FSH aumentando su sensibilidad que junto con la estimulación de otros factores de crecimiento se promueve la foliculogénesis (Figura 4).

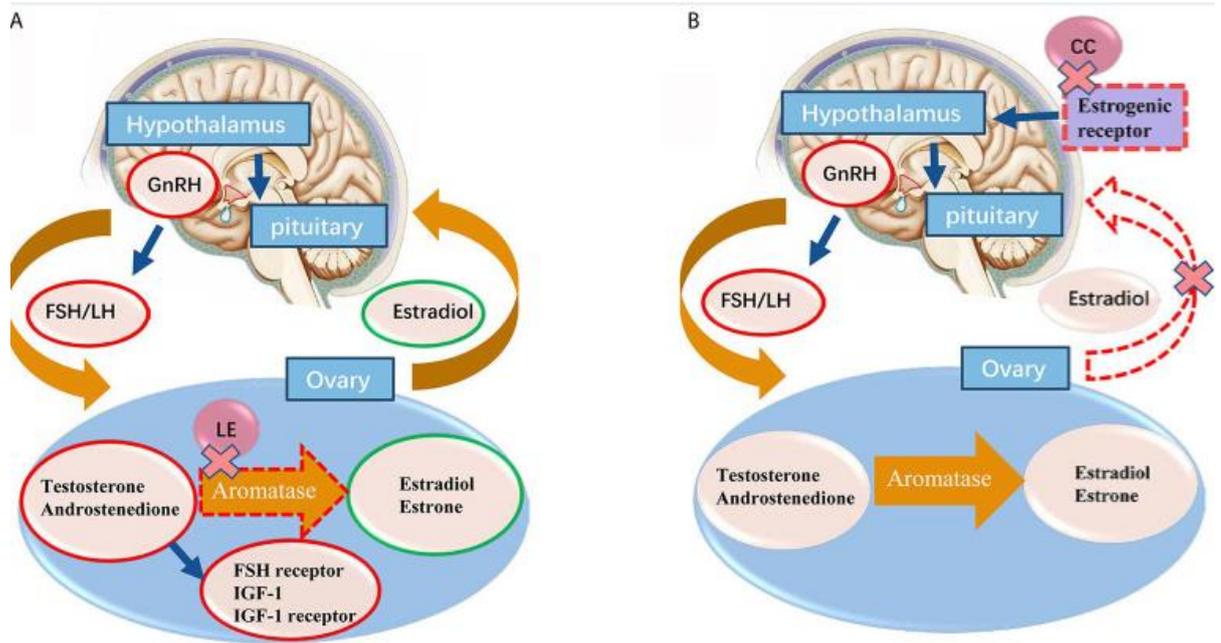


Figura 4: esquema gráfico de la acción del letrozol sobre la aromatasa.

En la figura 4, se puede observar en la parte A el mecanismo de acción del letrozol sobre la retroalimentación negativa del eje pituitario-hipotalámico, inhibiendo la conversión de la testosterona y androstenediona (andrógenos) a estradiol. En la imagen B, se esquematiza la acción del citrato de clomifeno que inhibe la retroalimentación negativa del estradiol sobre el hipotálamo aumentando la liberación de GnRh [15].

## Hipótesis

Determinar si los protocolos de estimulación combinados con letrozol obtienen resultados similares a los tratamientos convencionales.

## Objetivos

1. Analizar la influencia de los protocolos de estimulación combinados con letrozol
2. Observar las tasas de éxito obtenidas en mujeres que han utilizado los ovocitos preservados.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo relacionado con los resultados clínicos de pacientes que decidieron preservar su fertilidad por motivos oncológicos. Para realizar el estudio, se utilizó una base de datos exportada del programa SIVIS (IVI) con  $n = 639$  mujeres que decidieron preservar su fertilidad por motivos oncológicos entre 2017-2022 en cualquiera de los centros IVI. Esta base de datos incluye información relacionada con las características basales de la paciente (edad, IMC), tipo de protocolo de estimulación y resultados clínicos en el caso de que la paciente haya usado sus gametos para un posterior tratamiento de Reproducción Asistida

Se realiza un análisis descriptivo para obtener una media de todos los datos y poder trabajar con ellos. Con la estadística descriptiva se pretende organizar los datos de una manera más visible con el uso de tablas o gráficas, o medias de un conjunto de datos para facilitar su uso

La base de datos se definió rigurosamente con las variables destinadas a ser analizadas en función de los objetivos planteados. La información necesaria se incluyó en una base de datos en formato Excel, donde se detallaron las variables a analizar. Los datos de este estudio serán seudonimizados, puesto que el investigador recibirá los datos sin ninguna identificación, aunque la persona que los extraiga conservará la información que permita su reidentificación. Finalmente, y previo paso al estudio estadístico, se llevará a cabo un análisis exploratorio de datos para revisar la calidad de la información extraída.

## RESULTADOS

### Estudio de los datos poblacionales

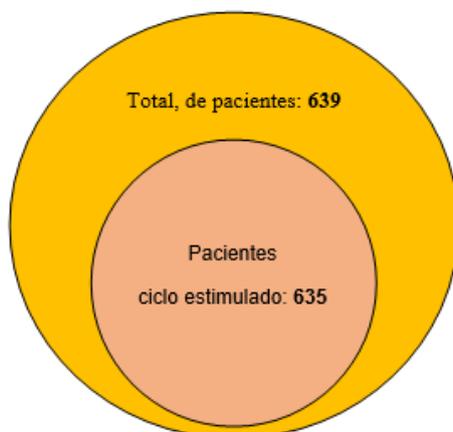
El análisis de las 639 pacientes incluidas en el estudio, con una edad media de 33 años al inicio del tratamiento y un índice de masa corporal dentro de los niveles de normalidad, donde una gran parte contaba con un recuento de folículos antrales normal, tan solo 77 del total tenían una baja reserva, mostró una media de 12 ovocitos por paciente con una tasa de vitrificación del 75%. De todas las integrantes, n=187, obtuvieron una tasa inferior a 7 ovocitos durante la punción, de las cuales n=52 ya contaban con una baja reserva.

El tratamiento de estimulación duró aproximadamente 11 días, siendo un tiempo superior en n=41 pacientes, donde alguna de ellas realizó una doble estimulación, casi un 40% de este grupo tuvo una baja respuesta al tratamiento, donde la mayoría, 60%, partía de una baja reserva y el restante alta, con posible hiperestimulación.

Variable	Media
<b>Edad (años)</b>	33
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23
<b>Días estimulación</b>	11
<b>Folículos antrales</b>	15
<b>Ovocitos aspirados</b>	12
<b>Ovocitos congelados</b>	9

*Tabla 2: resumen datos medios obtenidos.*

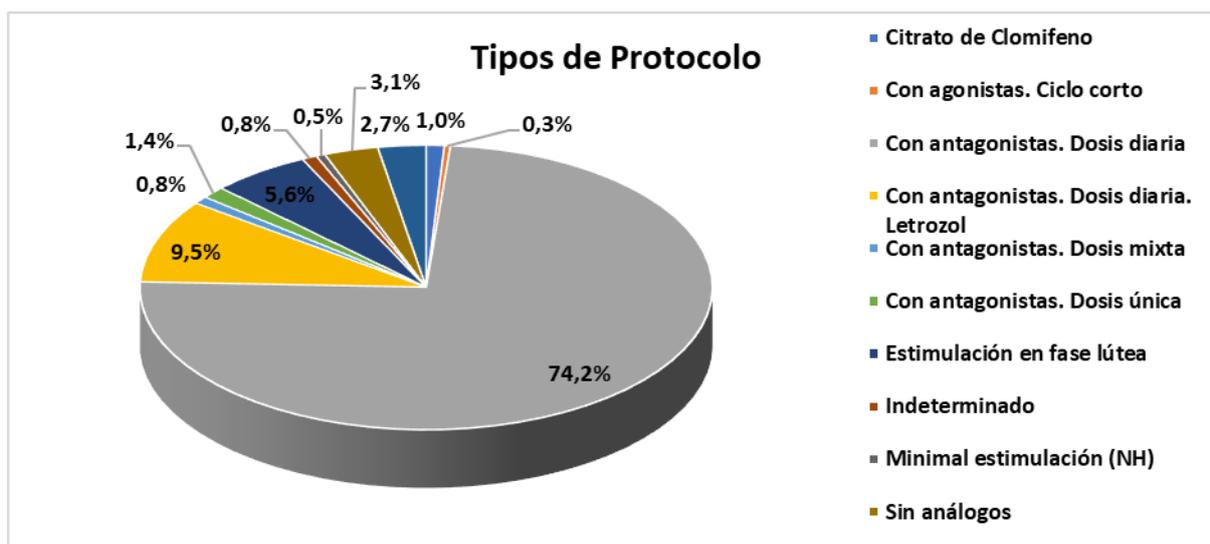
Tras el estudio de las características descriptivas de la población estudio, se analizaron los tratamientos de estimulación concluyendo que un total de 635 mujeres realizaron un protocolo estimulado frente a un ciclo natural (figura 5).



**Figura 5: diagrama circular que muestra el total de pacientes con ciclo estimulado**

De las n=635 pacientes que realizaron la estimulación ovárica, más del 74% lo hicieron con un protocolo corto de antagonistas con dosis diaria; menos de un 10% combinó el protocolo de estimulación con la administración de letrozol y sólo una pequeña parte se estimuló con un protocolo largo con agonistas o con un “mild stimulation” (figura 5).

De las pacientes que optaron por un protocolo de antagonistas el 29% tuvo una baja respuesta al tratamiento, siendo 35 mayores de 38 años y 38 de ellas contaban con una baja reserva ovárica.



**Figura 6: diagrama circular que representa el porcentaje de pacientes en función del tipo de protocolo de estimulación ovárica utilizado.**

Con respecto a las pacientes que combinaron el protocolo de antagonistas con letrozol, conformaban un grupo de  $n=56$  mujeres, con una edad media de 32 años. Nueve pacientes eran menores de 30 años al iniciar el protocolo y solo una de ella obtuvo menos de 7 ovocitos en la punción, en el caso de las mujeres mayores de 30 años, cinco pacientes iniciaron el tratamiento con una baja reserva ovárica, un total de 16 tuvo una baja respuesta al tratamiento.

La estimulación duro una media de 10 días, siendo superior a dos semanas en 3 pacientes que respondieron de manera normal al tratamiento a excepción de una de ellas. Casi el 100% de la cohorte utilizó la GnRh-a como inductor de la maduración final en la que 9 pacientes tuvieron una baja respuesta, tan solo una paciente utilizó un doble triggering, obteniendo un numero de ovocitos inferior a 7 en la punción.

La tasa de vitrificación fue del 77%, con una media de 12 ovocitos aspirados por paciente, 9 eran aptos para vitrificar; solo una paciente no obtuvo ningún ovocito la cual era mayor de 30 años y ya contaba con una muy baja reserva de folículos antrales.

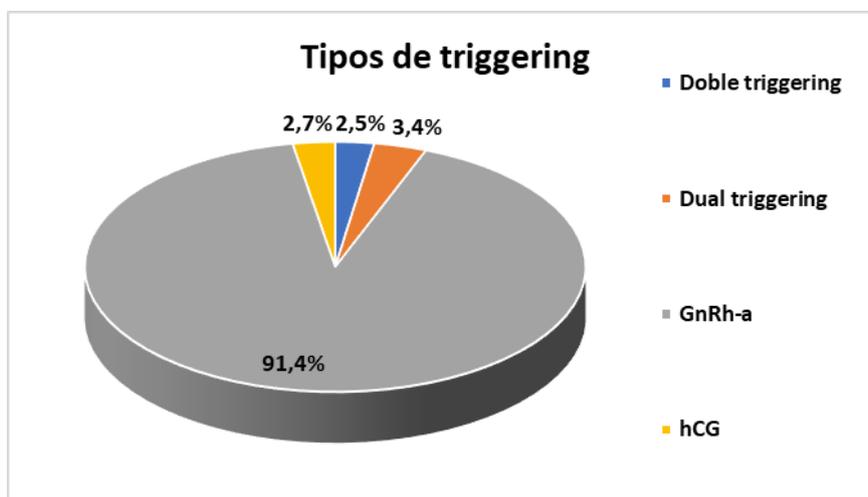
<b>Id</b>	<b>Edad inicio</b>	<b>Reserva folicular</b>	<b>IMC</b>	<b>Días estimulación</b>	<b>Protocolo</b>	<b>Ovocitos aspirados</b>	<b>Ovocitos vitrificados</b>
238	20	20	20,18	11	Antagonistas + letrozol	25	15
242	23	15	14,95	10	Antagonistas + letrozol	56	34
245	27	18	24,33	12	Antagonistas + letrozol	12	11
249	28	15		11	Antagonistas + letrozol	9	9
264	29	14		11	Antagonistas + letrozol	14	14
266	29	15	22,41	11	Antagonistas + letrozol	24	16
279	29	19	22,04	9	Antagonistas + letrozol	2	2
293	29	10		10	Antagonistas + letrozol	7	6
310	29	20		10	Antagonistas + letrozol	24	16
312	30		20,07	9	Antagonistas + letrozol	19	17
317	31		22,14	11	Antagonistas + letrozol	16	13
322	32			10	Antagonistas + letrozol	9	9
324	32			9	Antagonistas + letrozol	10	8
325	32	30		10	Antagonistas + letrozol	16	14
328	32	19		16	Antagonistas + letrozol	4	3
329	33	8	28,74	12	Antagonistas + letrozol	10	4
332	33		19,36	13	Antagonistas + letrozol	11	7
335	33			10	Antagonistas + letrozol	9	9
337	33	5		9	Antagonistas + letrozol	5	4
339	33	16		12	Antagonistas + letrozol	12	10

<b>341</b>	33	11		9	Antagonistas + letrozol	4	4
<b>344</b>	33	14	19,03	10	Antagonistas + letrozol	10	9
<b>348</b>	34			10	Antagonistas + letrozol	6	4
<b>352</b>	34	9	25,54	11	Antagonistas + letrozol	5	4
<b>353</b>	34	11		10	Antagonistas + letrozol	12	11
<b>358</b>	34	24	23,36	8	Antagonistas + letrozol	6	2
<b>372</b>	35	29		12	Antagonistas + letrozol	10	7
<b>377</b>	35	22		15	Antagonistas + letrozol	12	11
<b>386</b>	35	32	20,04	11	Antagonistas + letrozol	27	26
<b>414</b>	35	43		12	Antagonistas + letrozol	34	18
<b>421</b>	35	9	26,87	9	Antagonistas + letrozol	3	1
<b>426</b>	35	18	23,88	15	Antagonistas + letrozol	25	24
<b>429</b>	36	11		10	Antagonistas + letrozol	12	12
<b>436</b>	36	27	19,96	9	Antagonistas + letrozol	25	12
<b>473</b>	36	10	20,51	7	Antagonistas + letrozol	11	7
<b>481</b>	36	18		9	Antagonistas + letrozol	12	11
<b>488</b>	36	19	22,26	13	Antagonistas + letrozol	20	16
<b>507</b>	36	2		5	Antagonistas + letrozol	0	
<b>515</b>	36	10	22,38	13	Antagonistas + letrozol	22	21
<b>526</b>	36	9		10	Antagonistas + letrozol	5	5
<b>529</b>	36	11	22,15	13	Antagonistas + letrozol	9	9
<b>534</b>	37	6	20,96	11	Antagonistas + letrozol	8	8
<b>556</b>	37	11	30,48	10	Antagonistas + letrozol	6	4
<b>560</b>	37		19,05	14	Antagonistas + letrozol	3	3
<b>565</b>	38	12	30,85	10	Antagonistas + letrozol	12	8

<b>574</b>	38	12	30,85	10	Antagonistas + letrozol	14	14
<b>581</b>	38	5		9	Antagonistas + letrozol	3	3
<b>586</b>	38	10	30,48	10	Antagonistas + letrozol	12	11
<b>587</b>	38	20	23,51	10	Antagonistas + letrozol	20	15
<b>592</b>	39	8	22,21	14	Antagonistas + letrozol	3	3
<b>608</b>	39	5		9	Antagonistas + letrozol	4	2
<b>612</b>	39	10		13	Antagonistas + letrozol	10	8
<b>618</b>	40	17		10	Antagonistas + letrozol	14	11
<b>625</b>	41	15	37,72	10	Antagonistas + letrozol	8	5
<b>628</b>	41			8	Antagonistas + letrozol	5	4
<b>634</b>	41			9	Antagonistas + letrozol	4	3

***Tabla 3: pacientes análisis letrozol.***

En cuanto, al fármaco utilizado para la inducción de la maduración ovocitaria, más del 90% de la cohorte hizo uso de la GnRh-a, mientras que la parte menos representativa la compone el doble triggering con apenas el 2% de las pacientes.



**Figura 7:** diagrama circular donde se muestra el porcentaje de pacientes en función del triggering.

Al inicio del tratamiento, la edad de las pacientes fluctuaba desde los 16 hasta los 45 años, teniendo en cuenta el efecto perjudicial de la edad sobre la calidad ovocitaria y su respuesta a los distintos tratamientos de reproducción asistida, se ha tomado en cuenta la edad como criterio de clasificación, dividiendo la cohorte de pacientes en dos subgrupos, como se ha comentado anteriormente, obteniéndose en algunos casos datos dispares (tabla 4). Así como en el caso de índice de masa corporal (IMC) y días de estimulación la media esperada era la misma sin tener en cuenta el factor edad, se puede observar como la edad media en ambos subgrupos es bastante dispar, siendo más elevada en la población con más de 38 años. Pese a que la media de recuento de folículos antrales en los dos casos estaría dentro del parámetro de normalidad, la cantidad de ovocitos obtenidos en las punciones de mujeres mayores de 38 años son inferiores, así como la tasa de madurez para su vitrificación.

Variable	Grupo 1: <38 años	Grupo 2: ≥ 38 años
Edad (años)	31	40
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,8	23
Días estimulación	11	11
Folículos antrales	15	11
Ovocitos aspirados	13	9
Ovocitos vitrificados	10	6

*Tabla 4: resumen de los datos calculados teniendo en cuenta el factor edad.*

En el grupo 1, n=520 pacientes decidieron realizar un ciclo estimulado, de las cuales n=133 tuvieron una baja respuesta, frente a dos mujeres que llevaron a cabo un ciclo natural y ambas obtuvieron en la punción un recuento inferior a 7 ovocitos. Casi el 74% del total, prefirió un protocolo con antagonistas donde un 25% de las mujeres tuvieron una baja respuesta. Un 92% del grupo prefirió utilizar como trigger un análogo de la GnRh, con un 25% de tasa de baja respuesta. Un 9% combinó el protocolo con letrozol utilizando GnRh-a como triggering, el 100% de estas pacientes tuvo una baja respuesta al tratamiento.

Por su parte, el grupo 2, con n=117 pacientes de las cuales n=116 decidieron un protocolo estimulado, optaron en su gran mayoría, 76%, por un protocolo de antagonistas como en el grupo anterior, alrededor de un 50% de estas pacientes obtuvieron menos de 7 ovocitos en la punción; de las dos pacientes que decidieron realizar un ciclo natural, una de ellas obtuvo 1 ovocito, el cual no fue maduro y la otra 20. Con respecto al inductor final de la maduración, un 89% prefirió GnRh-a, donde el 39% tuvo una baja respuesta al tratamiento. En n=12 pacientes se combinó el protocolo con letrozol más GnRh-a, obteniendo una baja respuesta en 4 de ellas, tan solo una utilizó un doble trigger concluyendo en una baja respuesta.

## Análisis resultados clínicos

De todas las mujeres incluidas en el estudio solo 19 utilizaron los ovocitos para su fecundación con una media de 2 años y medio más tarde. La edad media en estas pacientes al inicio del tratamiento era superior a los 35 años, lo que incentiva el aumento sustancial de la edad en el momento de la transferencia, donde 11 pacientes contaban con más de 38 años.

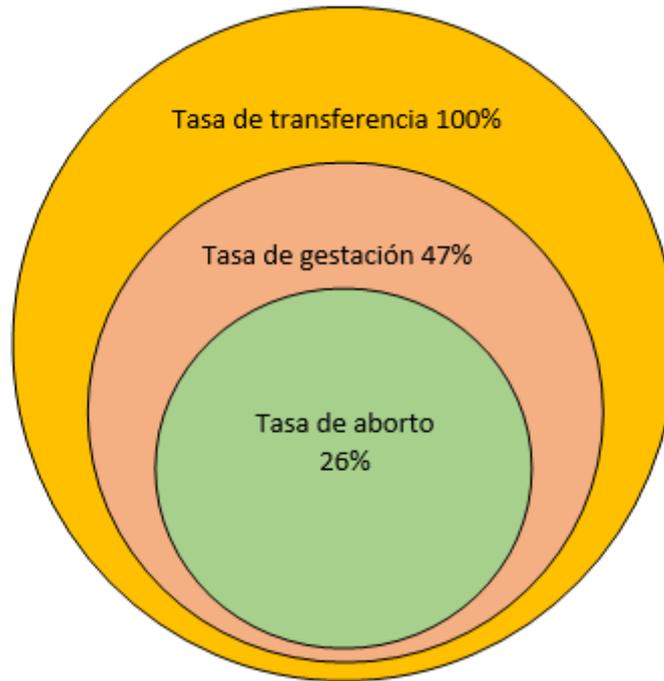
En la punción se obtuvo una media de 10 ovocitos por paciente, donde 7 pacientes tuvieron una baja respuesta al tratamiento, la tasa de vitrificación fue del 75% y la tasa de supervivencia después de la desvitrificación estuvo alrededor del 80% (tabla 5).

Variable	Media
<b>Edad (años)</b>	35
<b>Días estimulación</b>	11
<b>Folículos antrales</b>	12
<b>Ovocitos aspirados</b>	10
<b>Ovocitos vitrificados</b>	8
<b>Ovocitos desvitrificados</b>	9
<b>Tasa de supervivencia</b>	70%

*Tabla 5: resumen datos calculados de las 19 pacientes que utilizaron sus ovocitos.*

La tasa de fecundación fue superior al 70%, tan solo una paciente tuvo una tasa inferior a la mitad, por el contrario, cuatro de ellas tuvieron una tasa del 100% (tabla 6). Todas las pacientes decidieron realizar la transferencia de un único embrión a excepción de una que realizó una doble transferencia, la media de embriones vitrificados fue de uno por paciente.

De las 19 transferencias que se llevaron a cabo, solo en 9 mujeres se reportó gestación, concluyendo en 5 abortos y 3 nacidos vivos.



**Figura 8:** diagrama circular que muestra las tasas de aborto con respecto al total.

ID	Edad inicio	Protocolo	Ovocitos desv.	Ovocitos sobrev.	Edad transferencia	Embriones Transferidos	Embriones congelados	Gestación	Sacos	Aborto	RNV
118	29		2+6	6	33	1	0	0			
120	29	Antagonistas	2+6	6	33	1	0	0			
380	35	Antagonistas	17	15	37	1	2	1	1	0	1
121	29	Minimal estimulación	2+6	6	33	1	0	0			
523	38	Antagonistas	9	6	40	1	0	0			
432	36	Fase lútea	17	15	39	1	6	0			
434	36	Antagonistas	3	3	38	1	0	1	1	1	
435	36	Antagonistas	3	3	38	1	0	1	1	1	
436	36	Antagonistas	3	3	38	1	0	1	1	1	
269	33	Antagonistas	5	4	37	1	0	1	1	0	1
489	37	Antagonistas	3	3	40	1	1	0			
492	37	Sin análogos	9	6	40	1		0			
531	38	Antagonistas	18	7	41	1		0			
608	41		10+(13)	10	42	2	2	0			
633	43	Antagonistas	7	6	44	1	1	1	1	0	1
170	30	Antagonistas	11	10	33	1	2	1	1		
314	33	CC	5+3	7	34	1	2	1	1	1	
367	34	Antagonistas	5+3	7	34	1	2	1	1	1	
597	40	Antagonistas	12	10	41	1	2	0			

*Tabla 6: Pacientes análisis resultados clínicos.*

*\*Ovocitos desc. → ovocitos desvitrificados/ Ovocitos sobrev. → ovocitos que sobreviven a la desvitrificación./  
CC → Citrato de Clomifeno.*

## DISCUSIÓN

El desarrollo de técnicas de reproducción asistida que permiten preservar la fertilidad de mujeres que pueden ver comprometida su reproducción futura, ha incrementado el uso de ellas sobre todo, en pacientes jóvenes oncológicas que todavía no han sido madres; más del 99% de mujeres incluidas en el estudio optaron por un protocolo estimulado, tan solo 3 de ellas decidieron realizar un ciclo natural, dos de ellas, de 35 y 40 años, no vitrificaron ovocitos, la única que pudo vitrificar un ovocito tenía 23 años en el momento de inicio del tratamiento. La media de tiempo necesario para la estimulación rondó los 11 días, siendo superior a dos semanas, en solo 28 mujeres del total, donde 4 estimulaciones fueron sin análogos, otra con citrato de clomifeno y dos de ellas en fase lútea; de las 20 mujeres que optaron por un protocolo con antagonistas de la GnRh-a el 35% tuvo una baja respuesta; a solo una de estas pacientes se le administró letrozol, teniendo una baja respuesta.

Los primeros datos obtenidos, reafirman la tendencia creciente de utilizar el protocolo de antagonistas de dosis diaria, pudiendo combinarse con letrozol en caso de tumores hormono-dependientes, junto con un agonista de la GnRh como inductor final de la maduración ovocitaria, como se observa en la figura 6 y 7, del 26% de las pacientes que tuvieron una baja respuesta con este protocolo, el 86% tenían 30 años o más al inicio del tratamiento y el 30% eran mayores de 38 años, se puede observar un aumento relacionado directamente con la edad, de una baja respuesta al tratamiento de estimulación ovárica.

En relación con las pacientes a las que se le administra letrozol, apenas el 30% tuvieron una baja respuesta al tratamiento siendo un porcentaje de baja respuesta similar a las pacientes que no combinaban el protocolo con letrozol, cabe destacar que 16 de ellas (95%) tenían más de 30 años por lo que el recuento de folículos antrales podía ya verse comprometido como se observa en la figura 1; además cuatro de las pacientes ya contaban con una baja reserva ovárica (tabla 3). La tasa de vitrificación fue ligeramente más elevada en mujeres que combinaron el protocolo con letrozol 77% frente a la tasa general media de un

75%, demostrando que no existe influencia negativa del letrozol sobre la respuesta al tratamiento ni en el desarrollo y maduración folicular.

Dividiendo la población por edad, se observa que existe una mayor cantidad de pacientes en el grupo 1 (< 38 años) que en el segundo ( $\geq$  38 años), posiblemente la gran mayoría de las pacientes del primer grupo no habrían sido madres todavía en el momento del diagnóstico oncológico, por tanto, la vitrificación de ovocitos era la mejor manera de conservar su capacidad reproductiva en un futuro. Como se indica en la tabla 4, la media de ovocitos aspirados por paciente es superior en el grupo 1, con una tasa de vitrificación aproximadamente del 77%; en el grupo 2 la tasa de vitrificación no llega al 67% teniendo en cuenta que se esperaron 4 ovocitos menos por paciente con respecto al primer grupo. Los datos refuerzan la elevada tasa de baja respuesta en el segundo grupo, alrededor del doble de casos, mostrando del mismo modo, una relación entre la edad y la respuesta al tratamiento.

Sin embargo, estudiando la tabla 7, se puede comprobar como de las 19 pacientes que utilizaron sus ovocitos, pasado el tiempo, todas tienen una edad superior a 30 años, teniendo un total de 11 mujeres más de 38 años, este hecho puede demostrar la influencia de la edad en la recuperación de la calidad ovocitaria tras el tratamiento oncológico y la importancia de realizar la preservación de la fertilidad lo antes posible. Al analizar la tasa de éxito, de las tres pacientes que tuvieron un recién nacido, una de ellas tenía una edad de 44 años, pese a esto, la respuesta al tratamiento fue normal con una tasa de vitrificación del 86% y una tasa de fecundación superior al 50% como en las otras dos pacientes, por el contrario, todas las mujeres que reportaron aborto en su gestación, tenían una tasa de fecundación inferior al 50%, en este estudio faltan datos de la calidad de sus ovocitos, para poder concluir que fuese la baja calidad ovocitaria la razón de abortar.

## CONCLUSIÓN

Gracias a los avances de la ciencia en el mundo de la reproducción asistida se han mejorado las técnicas que permiten a mujeres diagnosticadas de cáncer que pueden ver comprometida su capacidad reproductiva debido al tratamiento oncológico, preservar la fertilidad de distintos modos. Cada vez, son más las mujeres que hacen uso de estas técnicas, sin embargo, todavía existe la necesidad de concienciar sobre los límites que presenta si se toma la decisión a largo plazo.

En el presente estudio, con una base de datos bastante extensa, de 639 pacientes, se ha observado una clara relación inversa entre la edad y la respuesta a los tratamientos de inducción ovulatoria para la vitrificación de sus ovocitos. Del mismo modo, no se ha demostrado cambios en los protocolos combinados con letrozol en mujeres con tumores hormo-dependientes, siguiendo los datos recogidos en diferentes artículos.

En el análisis de los resultados clínicos no pueden extraerse datos concluyentes debido a la reducida cohorte de mujeres reportadas que utilizaron sus ovocitos y la falta de información acerca de la calidad ovocitaria. Las principales limitaciones de este estudio se encuentran en los posibles sesgos de información al exportar la base de datos o la pérdida de datos por la falta de seguimiento, también puede existir un sesgo de confusión, donde la variante edad podría enmascarar otros resultados.

Con el fin de mejorar la investigación, podría considerarse la opción de tener un mayor control sobre la recogida de datos de las pacientes que acuden a la clínica por motivos oncológicos, antes y después del tratamiento; comprobar si existe una mayor reincidencia tumoral, si el tipo de tumor diagnosticado influye en los resultados del tratamiento y analizar que protocolo permite una mayor tasa de éxito. Del mismo modo, el estudio demuestra la necesidad de información en la sociedad femenina joven, sobre la importancia de estudiar su reserva folicular a edades más tempranas, para así evitar, en la medida de lo posible, la pérdida de folículos con el paso del tiempo.

## Bibliografía:

- 1 Martínez 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*® Vol. 108, No. 3, September 2017 0015-0282.
- 2 Vassard D, Schmidt L, Glazer C, Lyng Forman J, Kamper-Jørgensen M, Pinborg A. Assisted reproductive technology treatment and risk of ovarian cancer—a nationwide population-based cohort study. *Human Reproduction*, Vol.34, No.1, pp. 2290–2296, 2019.
- 3 Management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, 2015.
- 4 Silva C, Caramelo O, Almeida-Santos T, Ribeiro Rama AC. Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, Vol.31, No.12 pp. 2737–2749, 2016.
- 5 Ovarian Stimulation for FIV/ICSI. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, 2019.
- 6 Hammarberg K, Kirkman M, Stern C, McLachlan RI, Clarke G, Agresta F, Gook D, Rombauts L, Vollenhoven B, Fisher JRW. Survey of Reproductive Experiences and Outcomes of Cancer Survivors Who Stored Reproductive Material Before Treatment. *Human Reproduction*, Vol.32, No.12 pp. 2423–2430, 2017.
- 7 Female Fertility Preservation. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, 2020.
- 8 Condorelli M, De Vos M, Lie Fong S, Autin C, Delvigne A, Vanden Meerschaut F, Wyns C, Imbert R, Cheruy C, Bouziotis J, Azambuja E, Delbaere A, Lambertini M, Demeestere I. Impact of ARTs on oncological outcomes in young breast cancer survivors *Human Reproduction*, Vol.36, No.2, pp. 381–389, 2021.
- 9 Volodarsky-Perel A, Cohen Y, Arab S, Son WY, Suarathana E, Haim Dahan M, Tulandi T, Buckett W. Effects of cancer stage and grade on fertility preservation outcome and ovarian stimulation response. *Human Reproduction*, Vol.34, No.3 pp. 530–538, 2019.
- 10 Alvarez RM, Ramanathan P. Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response. *Human Reproduction*, Vol.33, No.11 pp. 205, 2018
- 11 Quinn M, Cakmak H, Letourneau J, Cedars M, Rosen M. Response to ovarian stimulation is not impacted by a breast cancer diagnosis. *Human Reproduction*, Vol.32, No.3 pp. 568–574, 2017.

- 12 Goldrat O, Gervy C, Englert Y, Delbaere A, Demeestere I. Progesterone levels in letrozole associated controlled ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. *Human Reproduction*, Vol.30, No.9 pp. 2184 –2189, 2015.
- 13 Zapardiel I, Cruz M, Diestro M, Requena A, Garcia-Velasco J. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. *Human Reproduction Update*, Vol.0, No.0 pp. 1–25, 2016.
- 14 Condorelli M, Sens M, Goldrat O, Delbaere A, Racape J, Lambertini M, Demeestere I. A retrospective study evaluating the impact of scattering radiation from imaging procedures on oocyte quality during ovarian stimulation for fertility preservation in young breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment* (2022) 192:123–130.
- 15 Yang A, Cui N, Sun Y, Hao G. Letrozole for female infertility. *Front. Endocrinol.* 12:676133