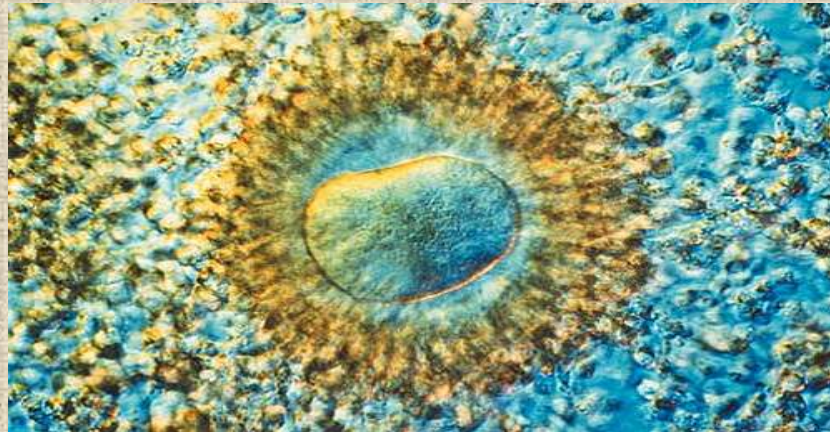
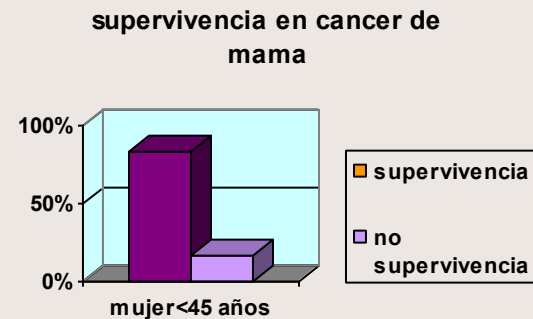


Fallo ovárico precoz secundario a los tratamientos oncohematológicos Preservación de la fertilidad



Introducción

- Neoplasias en la población joven ↑
- Las N. Hematológicas ↑ 15-24 años
- El avance en los tratamientos + TPH ↑ supervivencia



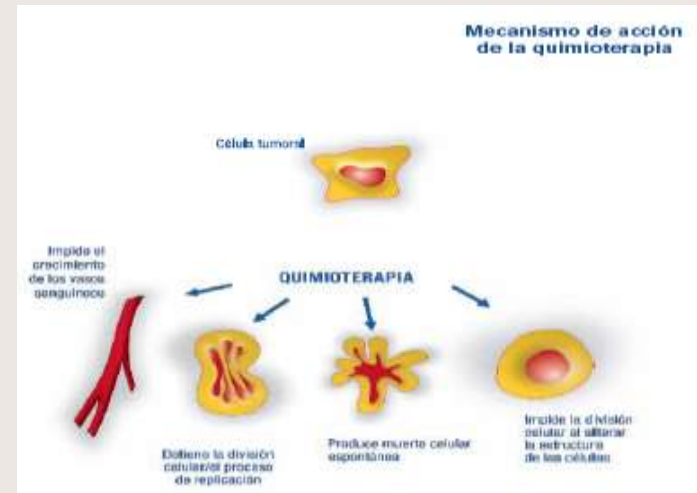
- Nuevo enfoque terapéutico- calidad de vida

Quimioterápicos

- Enfermedades malignas
- Enfermedades autoinmunes (Lupus, artritis reumática)
- Secuelas largo plazo(crecimiento, cardiovasculares, neurológicos, tumores secundarios, disfunciones órganos reproductores)

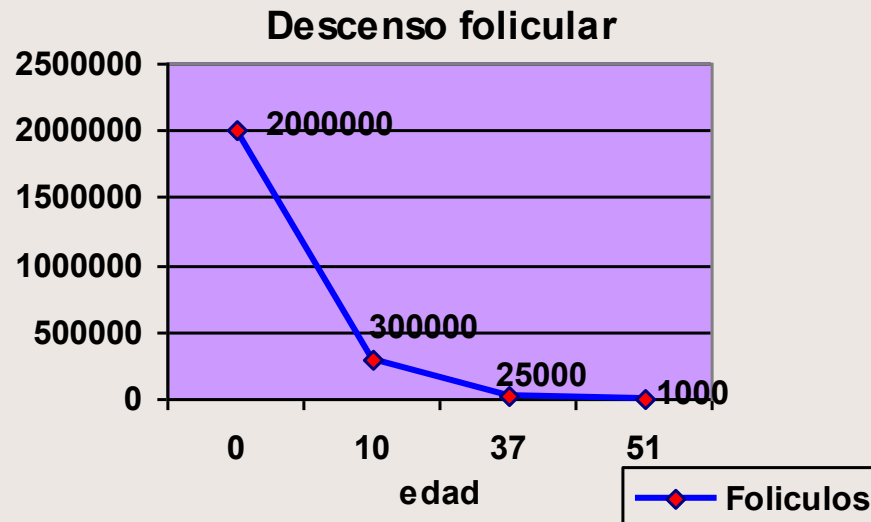
Toxicidad quimioterápicos/radioterápicos

- Tipo de citostático ↑ Ciclofosfamida, Melfalán, Busulfán
- Efecto acumulativo de los tratamientos
- Asociación Quimio/radioterapia
- Edad. ↑ edad ↑ daño
- Dosis de radiación
- Fraccionar la dosis en varias sesiones, disminuye el daño
- Zona de radiación



Fisiología ovarios

- N° de folículos no se regeneran → Daño irreversible
- Pico folicular a los 5 meses de gestación



QT/RT aceleran el descenso- Insuficiencia ovárica

Esterilidad y déficit hormonal

2 Gy de RT destruyen el 50% de folículos

Daño Ovárico

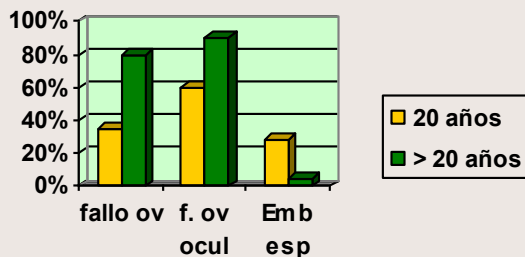
Radioterapia en la infancia

- Deficiencia desarrollo puberal - Insuficiencia ovárica
- Riesgo complicaciones en el embarazo (tejido uterino inmaduro, problemas vascularización)

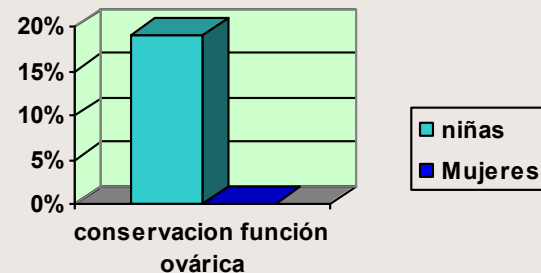
Fallo ovárico. Los folículos baja hasta los límites menopáusicos

Fallo ovárico oculto. Se reinicia la menstruación o no se interrumpe. Los folículos descienden, disminuyendo la vida fértil (ovarios viejos)

Pacientes con Qt y/o RT

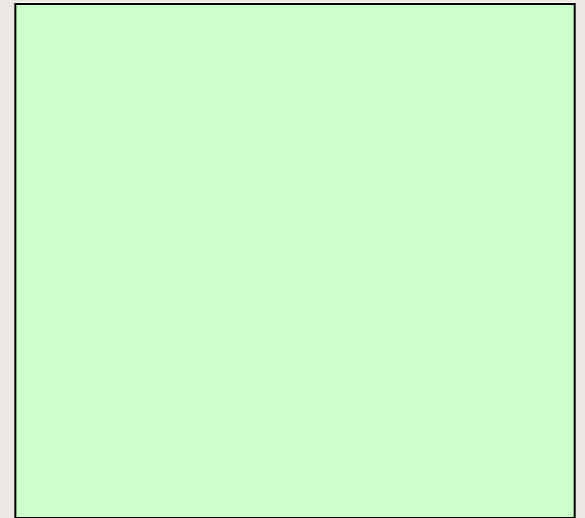


Pacientes con TPH



Preservación de la fertilidad

- **Quimioprolaxis:**
 - Análogos de la GnRh
 - Anovulatorios
 - Progesterona.
- **Criopreservación:**
 - Embriones
 - Ovocitos maduros e inmaduros
 - Tejido ovárico



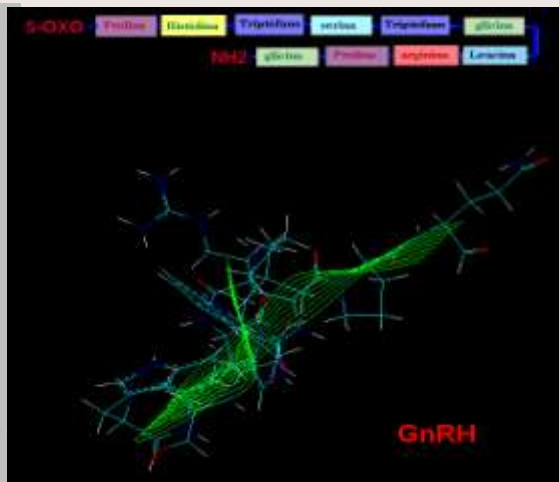
Análisis individual

Factores de elección: Edad, diagnostico, tratamientos previos o estado social

Quimiopprofilaxis

Inducir al ovario ha un estado prepuber, sin producción de ovocitos

- **GnRh.** Hormona liberadora de gonadotropina, estimulación LSH y LH. Estimulación prolongada de la hipófisis inhibe la producción de LSH Y LH
- **Progesterona.** Sobre el endometrio uterino y a nivel de hipófisis inhibiendo la GnRh
- **Anovulatorios.** Estrógenos y progestágeno. Bloquean la creación de GnRh



- Faltan estudios que evalúen los resultados
- No recomendado por expertos en reproducción

Inhibición de la función ovárica no es garantía de la ausencia de daños

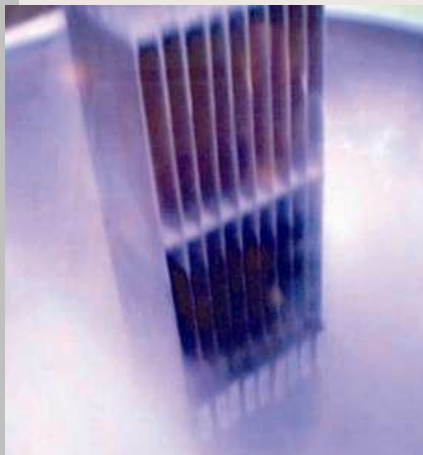
Criopreservación

Células y tejidos conservados a muy bajas T^a , -80 y -196 (punto de ebullición del nitrógeno líquido)

Disminuir las funciones vitales y mantenerlo en condiciónese vida suspendida

La congelación produce:

- Cambio en la osmolaridad – Deshidratación de la célula - **Sufrimiento y muerte celular**
- Hielo - **Ruptura tisular.**



Aparición criopreservadores (DMSO)>

A -196 no hay intercambio químico>Tiempo de conservación ilimitado

Descongelación rápida>Evita que se lesione el tejido celular

Criopreservación de embriones

- Fecundación In Vitro
- Efectividad comprobada – Elección mujeres adultas con pareja
Supervivencia entre 35% y 90%.
Implantación entre el 8 y 30%.
Embarazos >60%

Necesidad de pareja masculina o espermatozoides de banco

Fértil

Estimulación ovárica – Obtención de ovocitos- Retraso en el inicio QT/RT

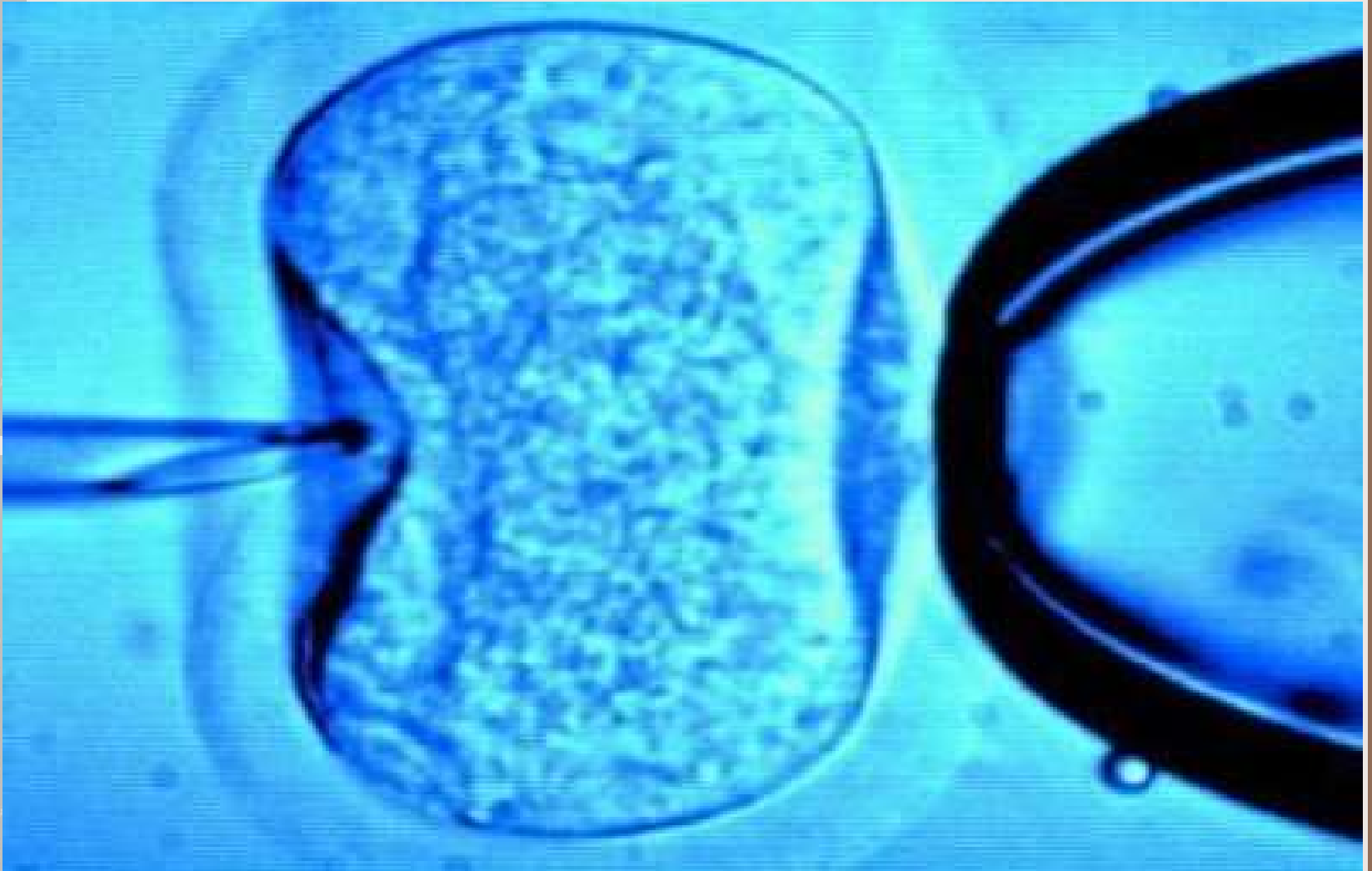
Estrógenos estimulación contraindicado en algunas patologías

No realizables en prepúberes

ni adolescentes – No práctico ni ético



Criopreservación ovocitos maduros



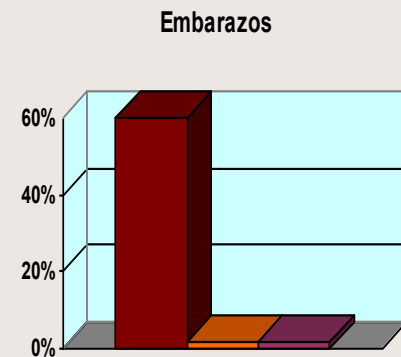
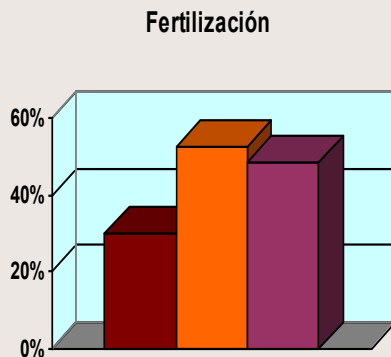
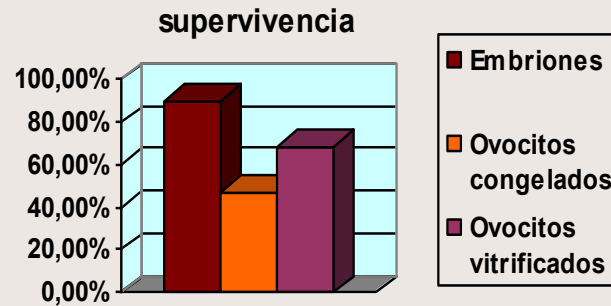
Criopreservación de ovocitos inmaduros



- No precisa estimulación ovárica
- No precisa ser fértil
- Sensibilidad a los cambios térmicos en algunas fases de maduración, creación gametos anómalos

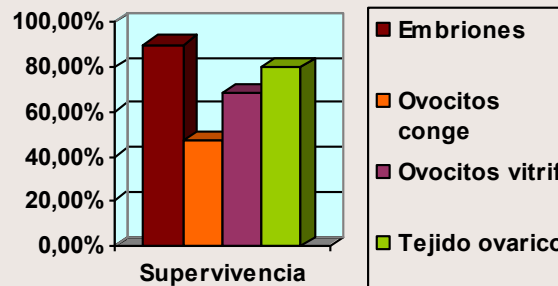
Supervivencia. Fertilización. Embarazos

Comparativa entre criopreservación de embriones criopreservación de ovocitos maduros y vitrificación de ovocitos maduros



Criopreservación de tejido ovárico

- La corteza ovárica contiene multitud de ovocitos inmaduros menos sensibles a la congelación
- Supervivencia entre el 70% y 80%
- Cientos de ovocitos sin estimulación previa. 35 folículos por mm² en mujer de 30 años
- 2004 primer nacido vivo.
- 2009. Medicina reproductiva española (Valencia). Dos nacidos vivos tras el implante de tejido ovárico conservado por vitrificación en mujer con cáncer de mama tres años antes



Trasplante de tejido ovárico

Ortotópico. Fosa ovárica	Heterotópico-Difiere de la anatómica
Más cruento- laparoscopia	Menos cruento- subcutánea
No se puede repetir	Se puede repetir
No le afectan cambios externos	Muy sensible cambios térmicos, presiones
Embarazo espontáneo	Fecundación in Vitro

- **Objetivo**, restaurar la función ovárica: **Endocrina y reproductora**
- Posibilidad de reimplantar células neoplásicas, contraindicado en algunas patologías.
- Indicado cuando el riesgo de fallo ovárico sea alto
- **Limitación** :Pérdida folicular por isquemia, solo en menores de 40 años
- Vida de injerto limitada- edad, toxicidad previa, volumen del tejido

Comparativa de técnicas

Embriones	Ovocitos	Tejido ovárico
Reproductora	Reproductora	Rreproduct/ endocrina
Edad fértil	Edad fértil	No edad fértil
Pareja masculi/banco	No precisa	No precisa
Estimulación ovárica	Estimulación ovárica	No precisa
Efectividad demostrad	Experimental	Experimental
Viabilidad/descongela	↓ Viabilidad	↑ Viabilidad
No incidencia	No incidencia	Reimplante célula neo
Retraso inicio QT/RT	Retaso inicio QT/RT	No retraso
↑ Bancos criopreserv	↓ Bancos	↓ Bancos
Sanidad pública	Sanidad pública	Poca cobertura pública

Técnicas en fase primaria

- **Inhibidores de la Aromatasa**

Inhibe la enzima que convierte los andrógenos en estrógenos aumentando la FSH(responsable de la maduración de los folículos)

Utilización: Estimulación ovárica.

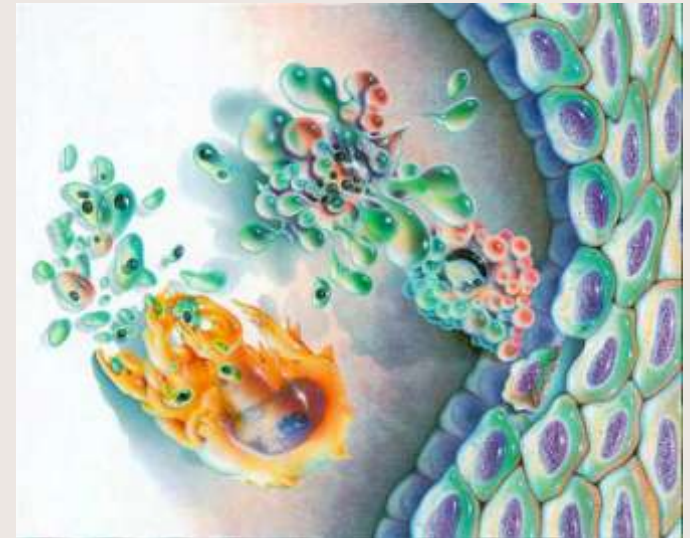
Tratamiento habitual en los Ca de mama

- **Inhibidores de la apoptosis.**

Detienen la aceleración de muerte celular por toxicidad (ensayo ratones)

- **Criopreservación del ovario.**

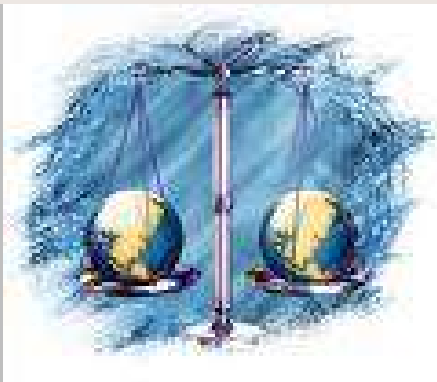
Reanastomosis vascular resuelto (ensayo animales)



Legislación

Real decreto 1301 del 2006

Normas de calidad y seguridad para
La donación, obtención, evaluación,
procesamiento, almacenamiento y
distribución de células y tejidos humanos.



Ley de reproducción asistida 14/2006

Criopreservación de embriones y reproducción
asistida

Información al paciente

- Escasa y parcial
- Infravaloración del problema
- Olvidamos el derecho a la información:
 - Menores de 14 años no reciben información. Ni riesgos ni prevención.
 - Menos del 40% de los adultos reciben información.
 - Solo el 8% de las pacientes realizan preservación de la fertilidad y todas con profilaxis hormonal.
- Presunción de los resultados. No se informa de las nuevas técnicas. Se duda de su efectividad



Conclusión

- ❖ Conseguir la restauración de la función ovárica(reproductora y endocrina) es fundamental para las pacientes, por los problemas psicológicos, sociales y físicos que esto les ocasiona.
- ❖ La elección del método debe ser individual, prevaleciendo técnicas que no causen perjuicio a la paciente o retrasen los tratamientos, realizada por la paciente y el equipo multidisciplinar (oncohematólogos, ginecólogos, especialistas en reproducción...)
- ❖ Información correcta y exacta, es un derecho del paciente.
- ❖ Pensamos que se debe ofrecer la opción de conservar tejido ovárico en todas las pacientes que cumplan los requisitos de inclusión (aunque los resultados sean aun escasos). Si hoy no se conserva, mañana no se puede medir resultados.
- ❖ La conservación del tejido ovárico facilitara el avance en investigación .
- ❖ En niñas y adolescentes, donde la implantación se hará a los 5,10 o 15 años, proporcionara el aprovechamiento de los avances de la técnica.

La recuperación de la función ovárica es un argumento valido para la formalización del procedimiento y para su inclusión en la sanidad publica