

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA – DIVISIÓN DE POSGRADO

HOSPITAL ÁNGELES PEDREGAL



TESIS DE POSGRADO

Preservación de la fertilidad y experiencia de la unidad de medicina reproductiva del Hospital Ángeles Pedregal en la Ciudad de México, ¿En dónde estamos?



PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Especialista en biología de la reproducción humana

PRESENTA

M. en C. Dr. Daniel Pascal Pontón

TUTOR DE TESIS

Dr. Héctor Salvador Godoy Morales

Ciudad de México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

Abstract.....	4
Introducción.....	4
Objetivos.....	7
Material and métodos	8
Selección de muestra: criterios de inclusión y exclusión	8
Revisión bibliográfica.....	8
Concepto preservación de la fertilidad	8
Principales indicaciones para iniciar protocolo de preservación de la fertilidad.....	8
Epidemiología.....	9
Experiencia en la clínica de fertilidad del Hospital Ángeles Pedregal	11
Indicaciones por las cuales las pacientes son sometidas a tratamiento de preservación de la fertilidad	11
Áreas de oportunidad	11
Aspectos legales generales en la preservación de la fertilidad.....	12
Recomendaciones generales para el protocolo de vitrificación.....	12
Aspectos diversos a considerar.....	13
Criopreservación de muestras seminales.....	13
Vigilancia endocrinológica en población pediátrica sobrevivientes de padecimientos oncológicos.....	13
Criopreservación en pacientes prepuberales	14
Financiamiento y asociaciones público-privadas.....	14
Resultados.....	15
Conclusión	24
Discusión	25
Conflicto de intereses.....	25
Financiamiento	25
Bibliografía	26

Índice de tablas y figuras

Tabla 1: Principales indicaciones para preservación de la fertilidad	7
Tabla 2 Posibilidad de tener un recién nacido sano en función a edad y a la naturaleza del embarazo: espontáneo o por técnicas de reproducción asistida	5
Tabla 3: Frecuencia relativa de tumores germonales malignos en función a diferentes series.....	9
Tabla 4: Frecuencia relativa de tumores germinales en diferentes centros.....	10

Tabla 5: Condiciones endocrinológicas tardías asociadas al tratamiento oncológico implementado y localización; en población pediátrica.....	13
Tabla 6: Descripción de la muestra	15
Tabla 7: Distribución de ciclos por año	15
Tabla 8: Características según grupo etario, de 114 ciclos	15
Tabla 9: Distribución de tratamiento según indicaciones de ingreso a protocolo de preservación de la fertilidad.....	16
Tabla 10: Tipo de protocolo en función a esquema de análogo de GnRH implementado	16
Tabla 11: Medicamentos en protocolo de estimulación ovárica controlada	16
Tabla 12: Descripción de la población de ovocitos capturados y la relación con respecto al porcentaje vitrificado.....	16
Tabla 13: Edad promedio y relación captura vs vitrificación ovocitaria, estratificado por paciente y por años.	19
Tabla 14: Desglose de edad promedio y relación captura vs vitrificación ovocitaria, por años	19

Preservación de la fertilidad, experiencia de la unidad de medicina reproductiva del Hospital Ángeles Pedregal en la Ciudad de México, ¿En dónde estamos?

Daniel Pascal Pontón¹

Héctor Salvador Godoy Morales²

Radamés Rivas López³

Marcia Verónica Carmona Maldonado⁴

Elizabeth Borja Cacho⁴

Ginecoobstetra, residente de sexto año del curso de biología de la reproducción humana UNAM, Hospital Ángeles Pedregal

Profesor titular del curso de biología de la reproducción humana UNAM, Hospital Ángeles Pedregal²

Profesor adjunto del curso de biología de la reproducción humana UNAM, Hospital Ángeles Pedregal³

Bióloga, embrióloga adscrita al laboratorio de reproducción asistida, Hospital Ángeles Pedregal⁴

Abstract

El estudio de la fertilidad en las pacientes es una estrategia compleja; el factor edad siempre representará un reto para los especialistas en reproducción asistida para poder garantizar un recién nacido en casa; tomando en cuenta a su vez los factores individuales que afectan el potencial reproductivo de los casos a estudiar. La preservación de la fertilidad corresponde al conjunto de estrategias médico-quirúrgicas orientadas a poder diferir los planes reproductivos en aquellas pacientes cuya reserva ovárica se ve amenazada, ya sea por el proceso de envejecimiento normal o por algún antecedente médico que su atención o progresión afecte dicha capacidad reproductiva (Álvarez-Valero, y otros, 2020) (Batiza-Reséndiz, y otros, 2020)

Este estudio busca conocer cuál es el perfil poblacional en contexto de preservación de la fertilidad, es decir, describir a las pacientes que acuden a tratamiento a la unidad de medicina reproductiva del hospital ángeles pedregal bajo dicha indicación; se analizan casos de médicos particulares que realizan el abordaje de estas pacientes en la unidad ya descrita; corresponde a un análisis descriptivo y retrospectivo de la población atendida de 2014 a 2022, así como sus principales indicaciones y características sociodemográficas basales.

Introducción

La preservación de la fertilidad como concepto describe toda estrategia médico quirúrgica y de laboratorio de reproducción asistida encaminada a preservar gametos propios en adultos o población pediátrica sometida a un riesgo mayor de esterilidad;

indudablemente los padecimientos oncológicos se consideran el primer motivo que justifica dicho abordaje; un grupo aún mayor y con más experiencia resulta el de las condiciones sociales, económicas y culturales; es decir, retrasar la capacidad reproductiva sin una indicación médica que lo justifique, por motivos personales (Batiza-Reséndiz, y otros, 2020) (Arteaga-Gómez, Castellanos-Barroso, & Márquez-Acosta, 2012)



Imagen 1: Principales indicaciones para preservación de la fertilidad. En: Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. N Engl J Med 2017;377:1657-65

Posibilidad de éxito	1 LBR	2 LBR	3 LBR
Espontáneo			
50%	41	38	35
75%	37	34	31
90%	32	27	23
IVF			
50%	42	39	36
75%	39	35	33
90%	35	31	28

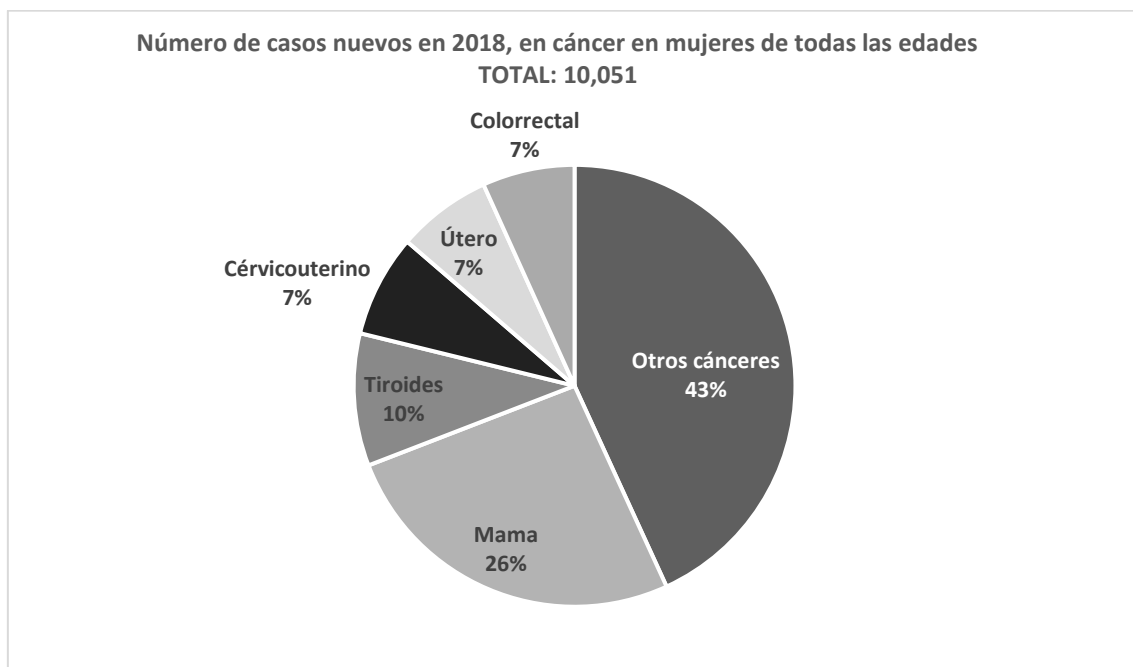
Tabla 1: Posibilidad de tener un recién nacido sano en función a edad y a la naturaleza del embarazo: espontáneo o por técnicas de reproducción asistida

Posibilidad de tener un recién nacido sano en función a edad y a la naturaleza del embarazo: espontáneo o por técnicas de reproducción asistida; es importante resaltar que estos modelos precisamente estiman, son instrumentos probabilísticos, pero jamás herramientas de certeza. LBR = Live Birth Rate (tasa de nacidos vivos) (Habbema, Eijkemans, Leridon, & te Velde, 2015)

FUENTE: Habbema JDF, Eijkemans MJC, Leridon H, Velde te ER. Realizing a desired family size: when should couples start? Human Reproduction. 2015;30(9):2215

Gracias a los avances médicos y al desarrollo de tratamientos oncológicos en los últimos 20 años ha mejorado considerablemente la sobrevida en este grupo de pacientes; sobre todo en casos de carcinomas, linfomas y tumores germinales (Batiza-Reséndiz, y otros, 2020), por lo que el reto en la actualidad es poder detectar en tiempo y forma aquellos individuos que con adecuada asesoría decidan optar por iniciar protocolo de preservación de la fertilidad; tomando en cuenta que el tratamiento quimioterapéutico per se es gonadotóxico e indudablemente la depleción de la reserva ovárica será un efecto esperado y definitivo (Góngora-Rodríguez, Capilla-González, & Parra-Forrero, 2014)

Figura 1 Distribución de número de casos nuevos en 2018; en mujeres de todas las edades



FUENTE: (Batiza-Reséndiz, y otros, 2020)

En un intento por realizar un consenso entre expertos en México, Batiza-Resendiz y colaboradores en 2020 (Batiza-Reséndiz, y otros, 2020) publicaron un estudio que busca precisamente definir los conceptos asociados a la preservación de la fertilidad, así como la experiencia en el manejo interinstitucional y multidisciplinario de los principales grupos de pacientes que pudiesen verse beneficiados implementando estrategias de preservación de la fertilidad, donde destacan los siguientes:

1. Oncológico
 - a. Mujeres en edad fértil con cáncer ginecológico
 - i. Cérvicouterino
 - ii. Endometrial (De Rocco, y otros, 2022)
 - iii. Ovárico
 - iv. Mama (Mangiardi-Veltin, y otros, 2022)
 - v. Niñas y adolescentes
 - b. Mujeres en edad fértil con cáncer no ginecológico
2. Preservación no oncológica

- a. Por motivos personales, sociales
- b. Por conceptualización sexual distinta. (Alpern, y otros, 2022)

Objetivos Tabla 2: Principales indicaciones para preservación de la fertilidad

Principales indicaciones para preservación de la fertilidad	
Enfermedades malignas abordaje gonadotóxico (qt,rt) y/o trasplante de médula ósea	
Condiciones hematológicas	Leucemia
	Linfoma de Hodgkin
	Linfoma no Hodgkin
Cáncer de mama	
Sarcoma	
Algunos cánceres pélvicos	
Condiciones no malignas	
Enfermedades sistémicas que requieren Qt, Rt y/o trasplante de médula ósea	
Enfermedades ováricas	Tumores ováricos bilaterales, benignos
	Endometriosis severa y recurrente
	Posible torsión ovárica
Riesgo de insuficiencia ovárica prematura	Historia familiar
	Síndrome de Turner
Motivos personales	
Edad	
Diferir maternidad	
Conceptualización sexual distinta	

TABLA 1: Principales indicaciones para preservación de la fertilidad

FUENTE: Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. N Engl J Med 2017;377:1657-1665

Objetivos

- Establecer lineamientos precisos con respecto al protocolo de tratamiento en preservación de la fertilidad en la unidad de medicina reproductiva del hospital ángeles pedregal.
 - Cimientos para conformar un programa formal de preservación de la fertilidad en la unidad ya citada.
 - Líneas de investigación.
 - Alianzas interinstitucionales.
 - Asociación público-privada.

- Involucrar residentes de ginecoobstetricia a las diferentes actividades relacionadas. (Moller, Elseth, Sumra, & Riner, 2022)
- Involucrar especialistas ajenos a reproducción asistida, captación de mayor número de pacientes:
 - Oncología
 - Reumatología
 - Endocrinología pediátrica y de adultos.
 - Medicina interna

Material and métodos

Se realizó un análisis retrospectivo (de 2014 a 2022) de los expedientes de las pacientes que se sometieron a protocolo de preservación de la fertilidad por causas sociales, oncológicas o médicas no oncológicas; se trata de un estudio descriptivo para conocer cuál es el perfil de pacientes atendidas en este centro por la indicación de preservación de la fertilidad; sólo incluimos aquellas con ovocitos autólogos.

Selección de muestra: criterios de inclusión y exclusión

Al ser un estudio descriptivo, se realizó análisis estadístico no inferencial, sólo para conocer las características de la población basal, se excluyeron aquellas pacientes que tuviesen preservados ovocitos donados, así como aquellas que no tuviésemos acceso a su información completa; así como firma de consentimiento informado y aviso de privacidad de la unidad correspondiente.

En total, se valoraron 114 ciclos con información completa, distribuidos en 91 pacientes, algunas con más de un ciclo de estimulación ovárica controlada.

Revisión bibliográfica

Concepto preservación de la fertilidad

Comprende toda estrategia médico-quirúrgica y de laboratorio de reproducción asistida para poder preservar gametos propios en adultos o población pediátrica que esté sometida a un riesgo importante de esterilidad (Batiza-Reséndiz, y otros, 2020)

Principales indicaciones para iniciar protocolo de preservación de la fertilidad

La infertilidad se refiere a la falla para concebir en una pareja en edad reproductiva después de 12 meses o más de coitos regulares sin anticoncepción; diversos estudios estiman que 80% de las parejas en la población general normalmente logran concebir en ese período; se establece que aproximadamente el 15% de las parejas en países desarrollados son infértiles. Este número reportado en la prevalencia no ha cambiado considerablemente, la demanda de tratamientos en reproducción asistida ha incrementado de manera importante, esto en respuesta a la efectividad de los mismos; por lo general iniciamos tratamiento cuando las probabilidades de concebir de forma natural/espontánea resultan inaceptablemente bajas, es decir, menos del 1-2% por ciclo, o 20-30% después de dos años (Kably-Ambe, y otros, 2012).

No debemos olvidar que, como cualquier intervención, estas acarrearán riesgos importantes por lo que es fundamental definir puntualmente cuáles indicaciones se verán beneficiadas de aplicar dicha estrategia, es decir, conocer la relación riesgo-beneficio implicada; en términos generales se centra en disminuir la probabilidad de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica o complicar en el caso de los padecimientos oncológicos su pronóstico (Kably-Ambe, y otros, 2012).

Epidemiología

La epidemiología reproductiva es un campo complejo de estudio sujeto a perfiles idiosincráticos poblacionales e individuales que complican su análisis y conclusiones; hablando en términos generales, las parejas con fertilidad comprobada, la tasa promedio mensual de concepción oscila entre 20 y 25%, siendo la tasa máxima reportada del 33% en el primer mes de intentarlo, con un descenso rápido alrededor de 5% cada mes a partir de entonces; por lo que la expectativa ante cualquier estrategia de tratamiento en infertilidad debe compararse contra dichos porcentajes. Debemos iniciar tratamiento cuando las probabilidades de concebir de forma natural/espontánea resulten inaceptablemente bajas, es decir, menos del 1-2% por ciclo, o 20-30% después de dos años (Kably-Ambe, y otros, 2012).

El estudio del perfil oncológico en el país también representa una importante área de oportunidad, puesto que el trabajo colaborativo (no sólo entre instituciones) sino también entre diversos especialistas permitirá esparcir el conocimiento y así poder beneficiar a un mayor número de pacientes con indicaciones para preservación de la fertilidad (Cacciottola, Donnez, & Dolmans, 2022); puntualmente enfocado a conocer el perfil epidemiológico de los siguientes padecimientos (Torres-Lobatón, 2014)

- Tumores germinales.
- Cáncer de mama.
- Leucemias.

A continuación, se exponen diversas tablas (Torres-Lobatón, 2014) comparando la frecuencia relativa reportada de tumores germinales malignos de 4 diferentes grupos: italiano, coreano, americano y mexicano (IMSS).

Table 3: Frecuencia relativa de tumores germinales malignos en función a diferentes series

Frecuencia relativa de tumores germinales malignos, de diferentes series				
Neoplasia	Grupo italiano (123)	School Med Seoul Korea (57)	U. Feinberg Chicago EUA (40)	IMSS México (90)
Disgerminoma	39.8%	35.0%	27.5%	59%
Teratoma inmaduro	28.5%	42.1%	52.5%	13.3%
Tumor de senos endodérmicos	-	14.0%	10%	16.7%
Tumores mixtos	9.8%	7.0%	7.5%	8.9%
Carcinoma embrionario	0	-	-	1.1%
Coriocarcinoma	0.8%	1.7%	2.5%	1.1%

(Torres-Lobatón, 2014)

Table 4: Frecuencia relativa de tumores germinales en diferentes centros

Frecuencia relativa de tumores germinales			
Neoplasia	Surveillance Epidemiol and Results EUA %	Hospital de Oncología CMN IMSS CDMX %	Hospital General de México CDMX %
Disgerminoma	32.8	59	59
Teratoma inmaduro	35.6	13.3	18
Tumor de senos endodérmicos	15.0	16.7	5.2
Tumores mixtos	28.7	8.9	13.2
Carcinoma embrionario	4.1	1.0	4
TOTAL	1,262	90.0	83.0

(Torres-Lobatón, 2014)

El cáncer se sitúa como la segunda causa de mortalidad infantil en mayores de 4 años y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) ocupa el primer lugar en frecuencia de cáncer en la población pediátrica (Dorantes-Acosta, y otros, 2012). Las leucemias agudas corresponden el grupo de neoplasias más frecuentes en la población pediátrica, mundialmente se estima una incidencia que oscila entre 20 y 35 casos por cada habitante al año; en México se estima que estas cifras sean mayores, reportando hasta 49.5 casos nuevos por millón de habitante al año. No obstante que el cáncer pediátrico corresponde a aproximadamente el 1% de los casos nuevos; se observa una mejoría considerable en la sobrevida de dicho grupo etario en caso de ser tratada adecuadamente, particularmente en contexto de leucemia linfoblástica aguda (LLA) así como diversos linfomas (Rendón-Macías, Reyes-Zepeda, Villasís-Keever, Serrano-Meneses, & Escamilla-Núñez, 2012).

Es fundamental entender que la mayoría de la información reportada proviene de países desarrollados y con líneas de investigación-tratamiento estandarizadas; en México existe información reportada sin embargo esta representa un gran esfuerzo realizado por ciertos grupos subespecializados a nivel institucional y no refleja la capacidad de tratar a la población por el sistema nacional de salud (Rendón-Macías, Reyes-Zepeda, Villasís-Keever, Serrano-Meneses, & Escamilla-Núñez, 2012).

La infertilidad resultante de la quimio o radioterapia puede relacionarse con un origen central (hipogonadotrópico) /gonadal (hipergonadotrópico), o bien asociarse a lesiones del epitelio germinal; entre los diferentes agentes descritos destacan los siguientes:

- Quimioterapia:
 - Mecloretamina.
 - Clorambucil.
 - Melfalán.

- Busulfán.
- Ciclofosfamida.
- Ifosfamida.
- Procarbazina.
- Nitrosoureas.
- Agentes platinados.
- Radioterapia
 - Dosis mayores a:
 - 250 cGy en testículos.
 - 1,000 cGy en ovarios

Está descrito que los espermatozoides presentan mayor labilidad a la quimio y radioterapia comparados con los ovocitos y las células de Leydig; esto explica la mayor incidencia de infertilidad que hipogonadismo en varones de este grupo; la elevación de FSH e inhibina corresponde a indicadores de lesión de epitelio germinal testicular, es imperativo alertar con mucha sensibilidad a la población adolescente así como prepuberales sobre pronóstico y alternativas en reproducción asistida a futuro, ofreciendo como estudio inicial la realización de una espermatobioscopia (Castilla-Peón, 2014). (Kanber, Delwiche, & Wyns, 2022)

Experiencia en la clínica de fertilidad del Hospital Ángeles Pedregal

Indicaciones por las cuales las pacientes son sometidas a tratamiento de preservación de la fertilidad

La principal indicación en nuestro centro es de tipo social; mucho del manejo médico se desconoce ya que la clínica es un servicio del hospital dado a los médicos especialistas en reproducción asistida; por lo que cada uno funge como particular encargado de dar tratamiento a sus respectivos pacientes; la información analizada es la de las bases de datos internas del laboratorio de reproducción asistida, según la información solicitada por lo estipulado por REDLARA, a la que la clínica está adscrita.

Áreas de oportunidad

En nuestra institución, no existe como tal un comité de preservación de la fertilidad, sino que cada médico trata a sus respectivos pacientes de manera particular; el establecimiento de un grupo de especialistas con interés particular en el estudio académico de la preservación de la fertilidad podrá mejorar los resultados clínicos, las tasas de fertilidad y en general el pronóstico reproductivo de nuestros pacientes en el contexto social, oncológico y de otras enfermedades.

Una de las principales barreras es la educativa, sobre todo en el sector salud (Cacciottola, Donnez, & Dolmans, 2022); incluso dentro de la práctica médica en ginecoobstetricia no existen muchos proveedores familiarizados con el algoritmo de estudio en el paciente que busca preservar su capacidad reproductiva; el formar una red de especialistas capacitados permitirá ampliar la red de cobertura de servicios, así como la intervención en tiempo y forma.

Aspectos legales generales en la preservación de la fertilidad

- Idealmente, será el oncólogo quien realizará la referencia a un especialista en reproducción asistida con experiencia en preservación de la fertilidad; previa selección en función a periodo libre de enfermedad:
 - Tener un pronóstico o sobrevida favorable.
 - Consentimiento informado, incluso en menores de edad.
- Grupo de expertos comprometido, cubriendo múltiples disciplinas.
- Involucramiento de padres en menores de edad
 - A partir de los 16 años, mediante emancipación, se puede brindar a la paciente el derecho a toma de decisiones mediante consentimiento informado.
 - Reducir problemas éticos, morales, políticos, sociales y económicos:
 - Embriones almacenados sin destino futuro:
 - Vitrificación requiere firma de cónyuge; por fallecimiento o separación.
 - Oncológico.
- Estrategias con evidencia científica que respalda su aplicación:
 - Más de 100 embarazos reportados en sus resultados (ya sea por vitrificación de ovocitos, maduración in vitro, cirugía en preservación como la ooforopexia e hysteropexia, tratamientos gónado-protectores con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas).
- Estrategias experimentales
 - En periodo de estudio, no tienen más de 100 embarazos reportados, brindan opciones considerables a futuro, como lo es vitrificación de tejido ovárico.
- Individualizar protocolo de estimulación ovárica:
 - Duo-Stim (doble estimulación en un mismo ciclo).
 - De inicio aleatorio (Random stimulation).
 - En contexto de cáncer hormono-dependiente (mama o endometrio)
 - Utilizar inhibidores de la aromatasa (letrozol) y anti-estrógenos (Tamoxifeno), para evitar el pico excesivo de estradiol
 - Realizar disparo siempre con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas para mejorar calidad ovocitaria y suprimir fase lútea (Batiza-Reséndiz, y otros, 2020)

Recomendaciones generales para el protocolo de vitrificación

- Se emite la recomendación de siempre vitrificar utilizando la técnica de utensilio abierto, con la finalidad de tener una tasa de supervivencia del 100%.
- Criopreservación idealmente de 8 a 10 ovocitos; dependiendo de la edad de la paciente y la reserva ovárica.
- Manejo estricto de indicadores de calidad en laboratorio.
- En criopreservación de tejido ovárico, se recomienda la vitrificación en vez de fase lenta (Batiza-Reséndiz, y otros, 2020).

Aspectos diversos a considerar

- En contexto de preservación por causa social; se recomienda no buscar el embarazo después de los 50 años, esto por las comorbilidades asociadas a una gesta en edad avanzada; principalmente trastornos hipertensivos, diabetes y retraso en crecimiento intrauterino.
- En conceptualización sexual diferente; se recomienda criopreservar ovocitos y/o tejido ovárico previo al tratamiento hormonal sustitutivo; con llenado de consentimiento informado con ficha de identidad final al concluir con la cirugía de confirmación.

Criopreservación de muestras seminales

Debemos recordar que las diferentes estrategias de preservación de la fertilidad no se limitan únicamente a pacientes femeninos; existe la posibilidad de vitrificar muestras seminales así permitiendo diferir los deseos reproductivos según sus necesidades; mismos que están también sujetos a daños diversos. Cabe mencionar que la infertilidad en el hombre puede ser un estado transitorio o debutar de manera franca y permanente; por lo que poder predecir indicadores de éxito en reproducción asistida es complicado. A pesar de no ser ampliamente recomendado, la preservación de muestras seminales corresponde a un intento de permitir concluir los deseos reproductivos de aquellos pacientes con padecimientos oncológicos previo a instaurar esquemas de quimio, radioterapia y antineoplásicos (Góngora-Rodríguez, Capilla-González, & Parra-Forrero, 2014)

Vigilancia endocrinológica en población pediátrica sobrevivientes de padecimientos oncológicos

Tabla 5: Condiciones endocrinológicas tardías asociadas al tratamiento oncológico implementado y localización; en población pediátrica

Tabla 5: Condiciones endocrinológicas tardías asociadas al tratamiento oncológico implementado y localización, en población pediátrica

	Deficiencia GH	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	Nódulos/Cáncer tiroideo	Insuficiencia suprarrenal central	Pubertad precoz	Hipogonadismo	Infertilidad	DMO baja	Obesidad/hiperlipidemia	Síndrome metabólico	Hiperprolactinemia
Radiación craneal (cráneo, órbita, oído y nasofaringe)	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+
Radioterapia corporal total		+		+	+		+	+	+			+
Radioterapia órganos			+	+			+	+				
Tiroides, cuello, columna cervical, otofaríngeo, supraclavicular, capelina			+									
Gónadas (columna lumbosacra, abdomen, pelvis y testículos)							+	+				
Alquilantes							+	+				
Metales pesados										+	+	
Antimetabolitos											+	
Corticoesteroides												
Enzimas, antraciclina, alcaloides, epipodofilotoxinas, antibióticos												
Trasplante de células madre hematopoyéticas												+

FUENTE: (Castilla-Peón, 2014)

Las secuelas endocrinológicas no se limitan únicamente al aspecto reproductivo; por lo que es fundamental realizar un seguimiento sistemático de dichos pacientes; con la siguiente periodicidad:

- **Bianual:** Cuantificando peso, talla; biométricos como segmentos corporales y brazada
 - Edad ósea, en caso de patrón de crecimiento muy rápido o lento.
 - IGF-1 e IGFBP3 si la velocidad de creciendo se encuentra reducida.
- **Anual**
 - Estadificación tanner
 - Paraclínico:
 - LH, FSH, perfil de esteroides sexuales
 - Varones: Inhibina B
 - Mujeres: Hormona antimulleriana, en caso de pubertad retrasada o interrumpida.
 - T4L y TSH
 - Palpación y ultrasonido tiroideo, en caso de radiación a cuello.
 - Asesoría higiénico-dietética; prevención de obesidad y trastornos metabólicos, garantizar el adecuado aporte de calcio y vitamina D; pudiendo aumentar la periodicidad de la evaluación en caso necesario.
 - Evaluación de la densidad mineral ósea a los 18 años; posteriormente a los 5 y 10 años de concluir quimioterapia; se evaluará con mayor detenimiento en caso de DMO alterada (Castilla-Peón, 2014)

Criopreservación en pacientes prepuberales

La criopreservación de tejido ovárico en pacientes prepuberales corresponde un reto no sólo desde la perspectiva biológica, sino que acarrea condiciones bioéticas complejas que conviene estudiar para determinar la licitud de la intervención en cuestión; en las niñas la pubertad inicia usualmente a los 9-11 años y se completa a los 15-17 años, se estima que los padecimientos oncológicos más frecuentes en este grupo son los de tipo leucemia, neoplasias del sistema nervioso central y linfomas. Falta mucho para poder ofrecer una alternativa con un beneficio explícito, sin embargo, estas estrategias en un futuro al convertirse en rutinarias podrán beneficiar a un mayor número de pacientes (Valcarcel, 2018)

Financiamiento y asociaciones público-privadas

A pesar de que la infertilidad por definición es un problema de salud pública, siguiendo a su vez el lineamiento de que todo individuo tiene derecho a formar una familia según sus creencias, resulta discordante saber que estos servicios no son accesibles de manera universal y que resulta ser un lujo, disponible para un sector privilegiado de la población (Borsa & Bruch, 2021). Son pocas las instituciones públicas o gubernamentales que cuentan con programas formales de reproducción asistida; por lo general sólo abarcan técnicas de baja complejidad y el protocolo resulta muy desgastante para los usuarios. Se han realizado estrategias por parte del gobierno federal, que incluye una normatividad en materia de gastos catastróficos, de este modo existe un fondo de reserva sin límites de anualidad presupuestal para tratar enfermedades de alto costo

(por ejemplo, la leucemia linfoblástica aguda), mediante dichos mecanismos de financiamiento se espera poder ayudar a estos grupos vulnerables.

Resultados

Tabla 6: Descripción de la muestra

Tabla 6: Descripción de la muestra

	114 ciclos en total	
1 ciclo	74	81.31%
tres ciclos	12	13.18%
4 ciclos	4	4.39%
5 ciclos	1	1.09%
Total (n) pacientes	91	100%
Descripción poblacional; incluye a todas las pacientes sometidas a protocolo de preservación de la fertilidad independientemente de la causa, en la unidad de reproducción asistida del hospital ángeles pedregal, de 2014 a 2022, relación número de ciclos por paciente.		

Tabla 7: Distribución de ciclos por año

Tabla 7: Distribución de ciclos por año

2016	6
2017	13
2018	15
2019	20
2020	22
2021	31
2022	7
TOTAL	114
Relación de ciclos realizados en la unidad de reproducción asistida del hospital ángeles pedregal por protocolo de preservación de la fertilidad según año	

Tabla 8: Características según grupo etario, de 114 ciclos

Tabla 8: Características según grupo etario, de 114 ciclos

Edad al momento de captura	38.02 años
Edad (mediana)	38.39 años
DE Edad	4.67 años
Menor edad registrada	22.38 años
Mayor edad registrada	51.11años
Menores de 35 años	29
Mayor o igual a 35 años	85
Características de la población estudiada por protocolo de preservación de la fertilidad en la unidad de reproducción asistida del hospital ángeles pedregal (de 2014 a 2022), en función a sus particularidades según grupo etario.	

Tabla 8: Distribución de tratamiento según indicaciones de ingreso a protocolo de preservación de la fertilidad.

Tabla 9: Distribución de tratamiento según indicaciones de ingreso a protocolo de preservación de la fertilidad

Social	110
Oncológica	3
Sin descripción	1
Ciclos totales	114

Distribución de ciclos según indicación para protocolo de preservación de la fertilidad; en la unidad de producción asistida del hospital ángeles pedregal; de 2014 a 2022.

Tabla 9: Tipo de protocolo en función a esquema de análogo de GnRH implementado

Tabla 10: Tipo de protocolo en función a esquema de análogo de GnRH implementado

Antagonista GnRH	83
Agonista GnRH	20
Se desconoce	11
TOTAL	114

Se describen los diferentes protocolos implementados en contexto de preservación de la fertilidad independiente de la causa, para inhibición de la ovulación, según análogo de GnRH (ya sea antagonista u agonista) se describen también 11 casos donde no se detalla tipo de medicamento utilizado

Tabla 10: Medicamentos en protocolo de estimulación ovárica controlada

Tabla 11: Medicamentos en protocolo de estimulación ovárica controlada

Gonadotropinas	hMG (FSH:LH; 1:1)	98
	rFSH	30
	rLH	7
Ayduvantes	CC	5
	TOTAL	140

Análisis retrospectivo donde se describen los diferentes protocolos implementados en contexto de preservación de la fertilidad independiente de la causa, para estimulación ovárica controlada, según uso de gonadotropinas: ya sea menotropinas urinarias (hMG), hormona foliculo estimulante recombinante (rFSH), hormona luteinizante recombinante (rLH); así como con citrato de clomifeno (CC); corresponde a un análisis cualitativo y no analítico con respecto a dosis utilizadas. Algunas pacientes utilizaron más de un tipo de medicamento; no se describe a su vez quién fue el médico que realizó esquema de estimulación ovárica.

Tabla 11: Descripción de la población de ovocitos capturados y la relación con respecto al porcentaje vitrificado.

Tabla 10: Descripción de la población de ovocitos capturados y la relación con respecto al porcentaje vitrificado		
Ovocitos	Promedio capturados	9.28
	Promedio vitrificados	6.78
	Máximo capturado	46
	Mínimo capturado	1
	DE capturados	7.69
	DE vitrificados	6.27
Promedio relación OPU/CRIO		88.20 %
DE OPU/CRIO		16.10

Figura 2: Relación de pacientes y número de ciclos

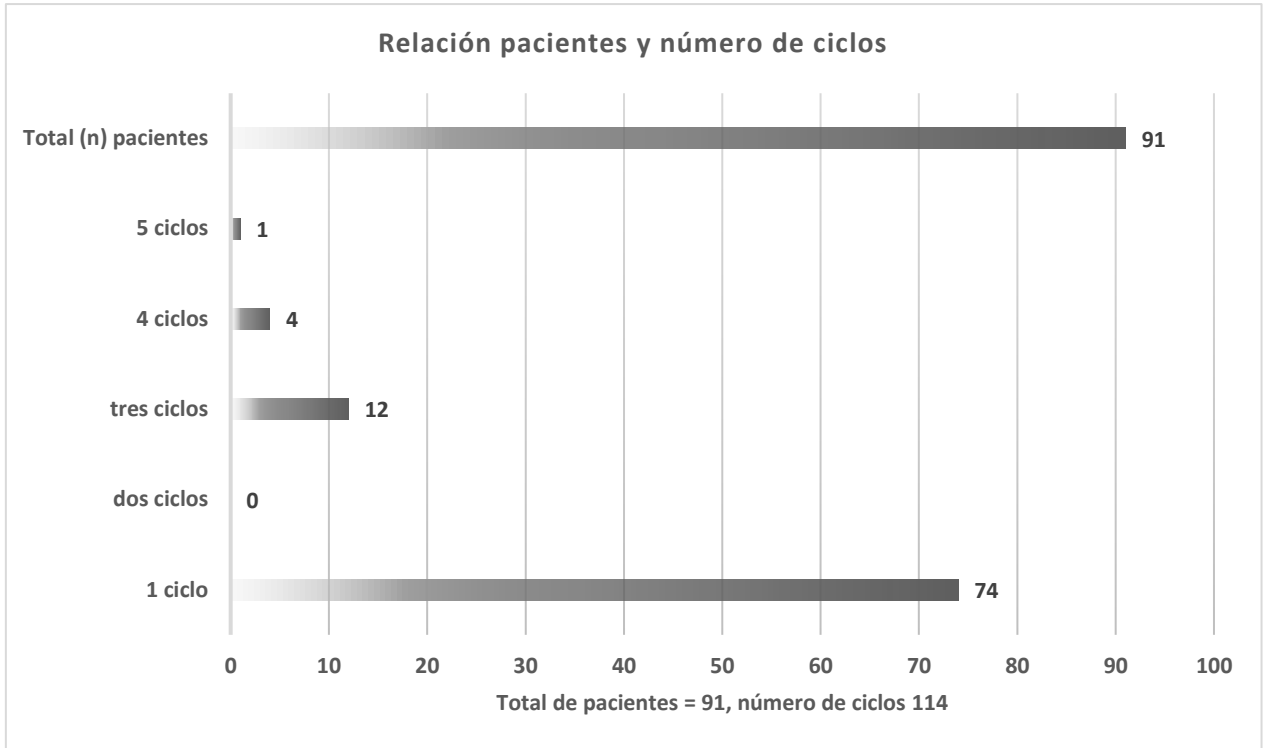


Figura 3: Ciclos por protocolo de preservación de la fertilidad según año

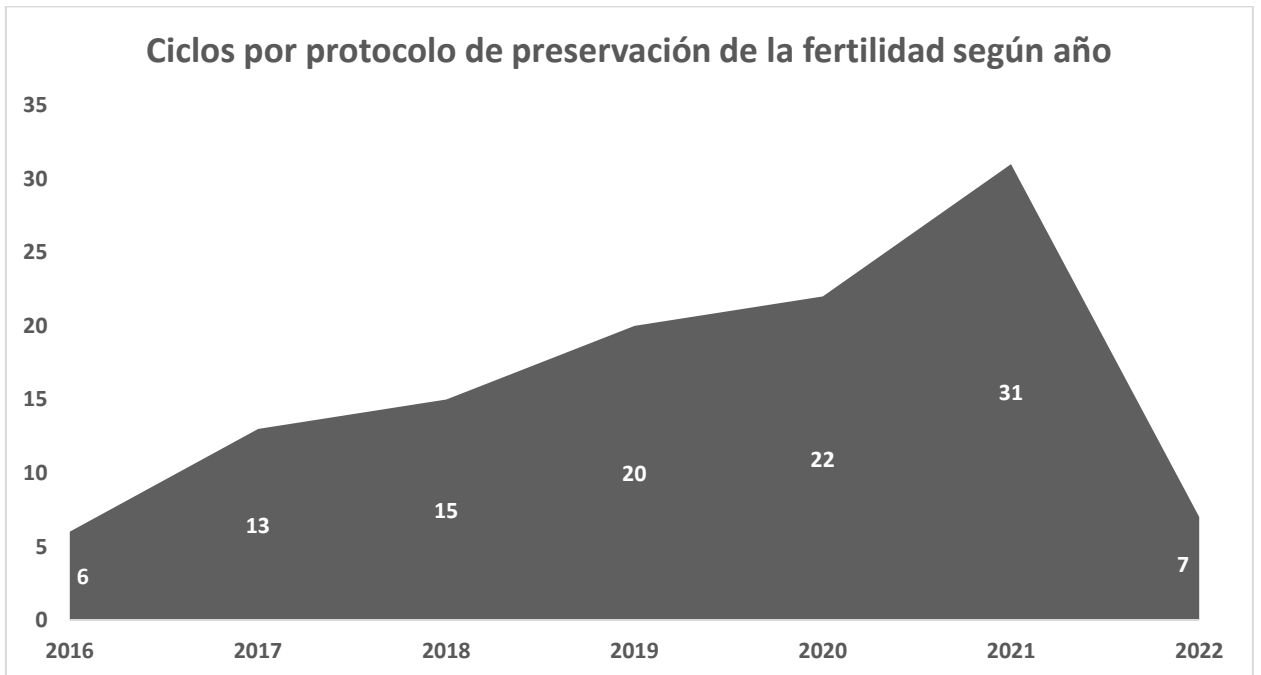


Figura 4: Medicamentos utilizados en protocolo de estimulación ovárica

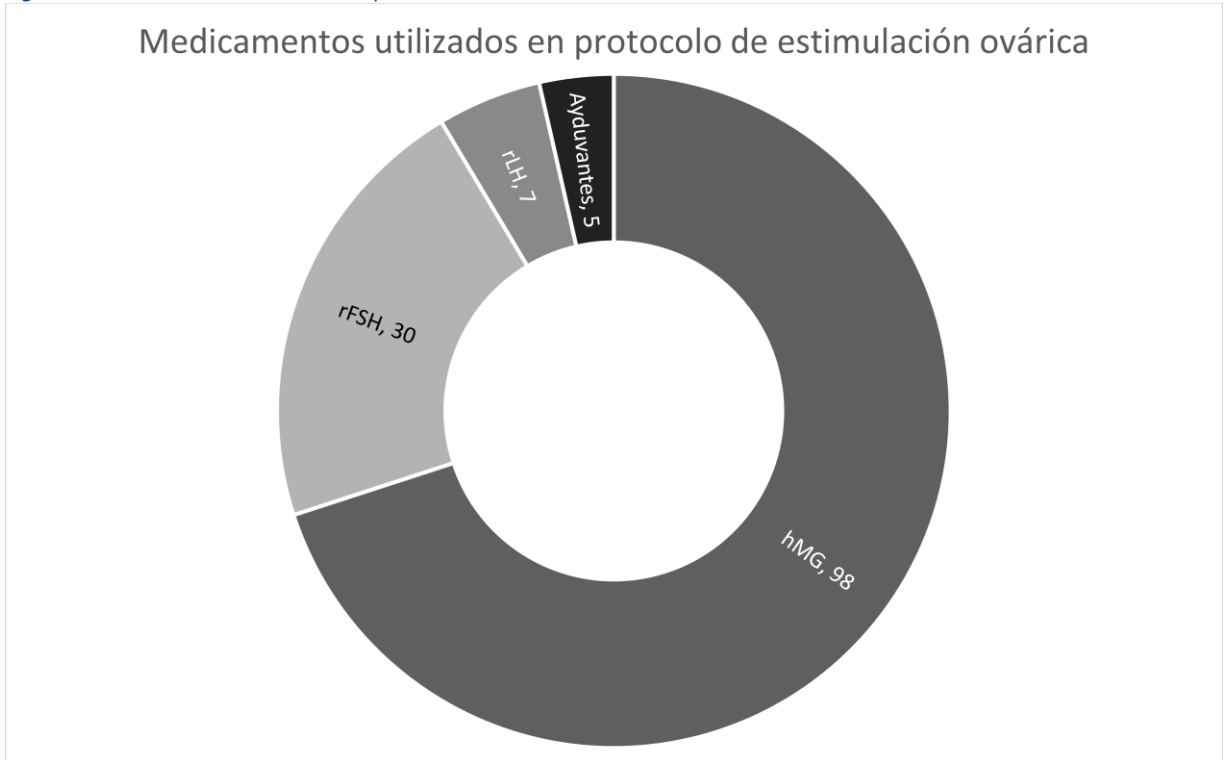


Figura 4: Distribución de protocolos según análogos de GnRH para inhibir ovulación

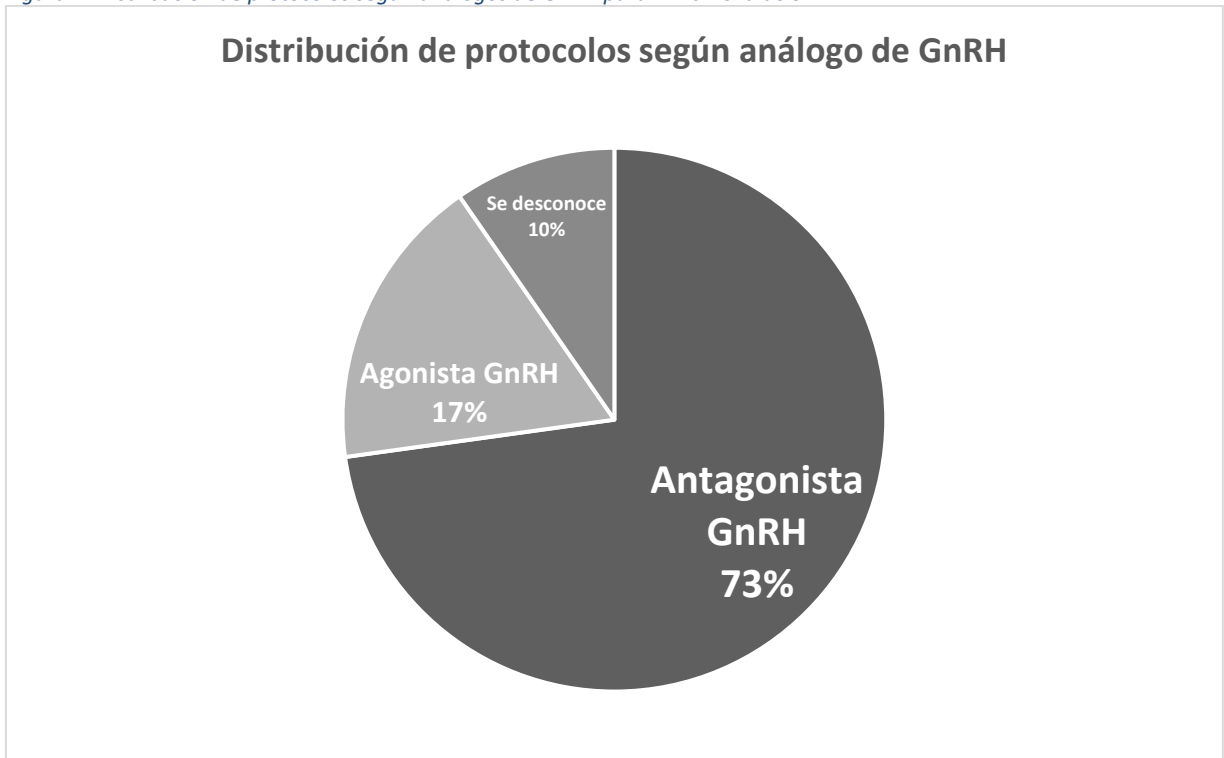


Figura 6: Relación de ovocitos capturados vs. Vitrificados, por paciente

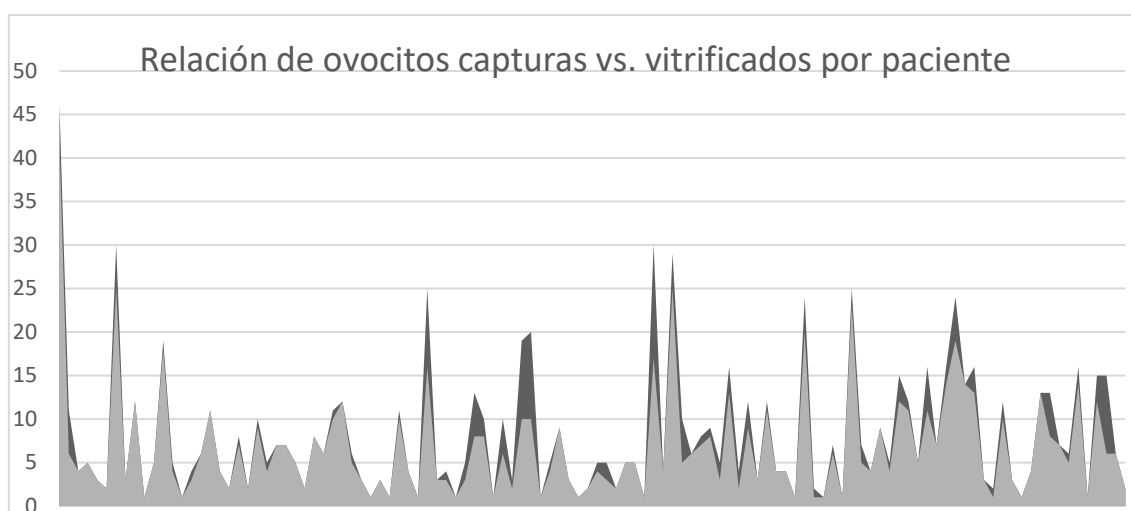


Tabla 13: Edad promedio y relación captura vs vitrificación ovocitaria, estratificado por paciente y por años.

Año	Edad promedio OPU (años)	Promedio OPU vs CRYO (%)
2016	34.49	90.97 %
2017	37.52	94.85 %
2018	38.59	95.44 %
2019	39.19	82.03 %
2020	39.06	84.87 %
2021	37.49	88.57 %
2022	36.56	84.40 %
Total	38.02	88.20 %

Table 12: Desglose de edad promedio y relación captura vs vitrificación ovocitaria, por años

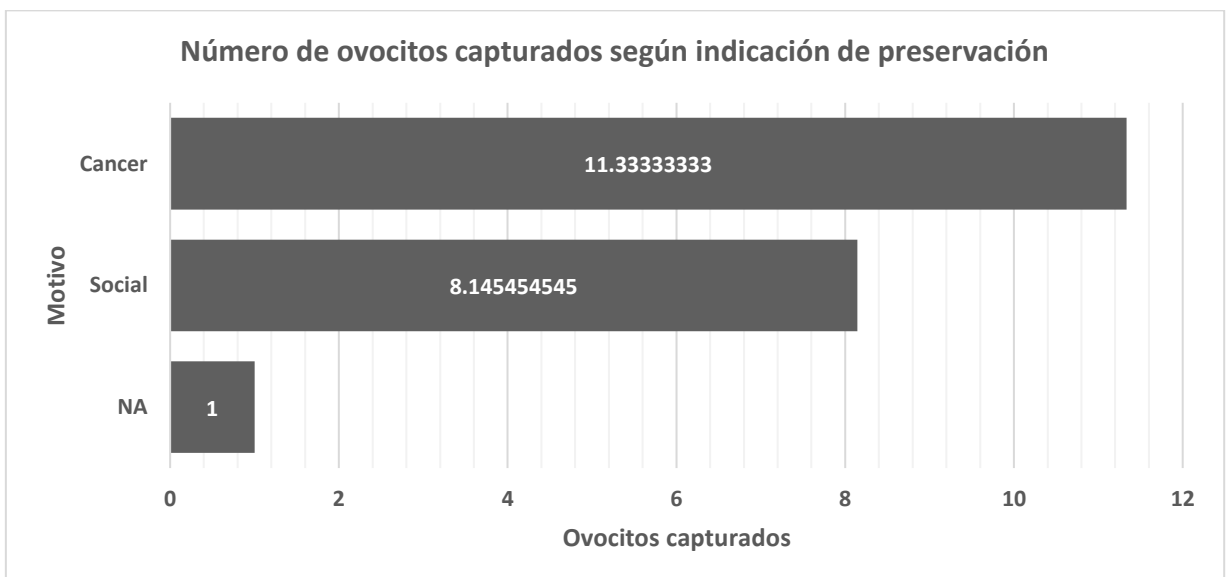
Año	Edad promedio OPU (años)	Relación OPU/CRYO
2016	34.02	91.30
	36.66	54.54
	38.17	100.00
	31.39	100.00
	35.29	100.00
2016 Total	34.49 años	90.97 %
2017	35.83	100.00
	28.36	83.33
	41.99	100.00
	40.22	100.00
	32.75	100.00

	36.48	94.73
	43.00	80.00
	40.89	87.50
	39.81	100.00
	43.46	100.00
	28.28	100.00
2017 Total	37.52 años	94.85 %
2018	40.26	87.50
	39.14	100.00
	39.61	90.00
	38.55	80.00
	34.92	100.00
	38.13	100.00
	37.87	100.00
	38.00	94.44
	34.96	90.90
	38.24	100.00
	38.63	100.00
	45.38	100.00
2018 Total	38.59	95.44
2019	37.67	100.00
	36.95	100.00
	41.47	100.00
	39.15	90.90
	39.54	75.55
	40.96	100.00
	34.74	64.00
	40.74	100.00
	40.76	75.00
	39.38	61.53
	51.11	80.00
	34.50	60.00
	36.57	52.63
	38.07	50.00
	37.75	100.00
	40.58	80.00
	33.77	100.00
2019 Total	39.19	82.03
2020	36.37	100.00
	41.40	100.00
	46.00	100.00
	48.86	80.00
	33.99	60.00
	41.91	100.00

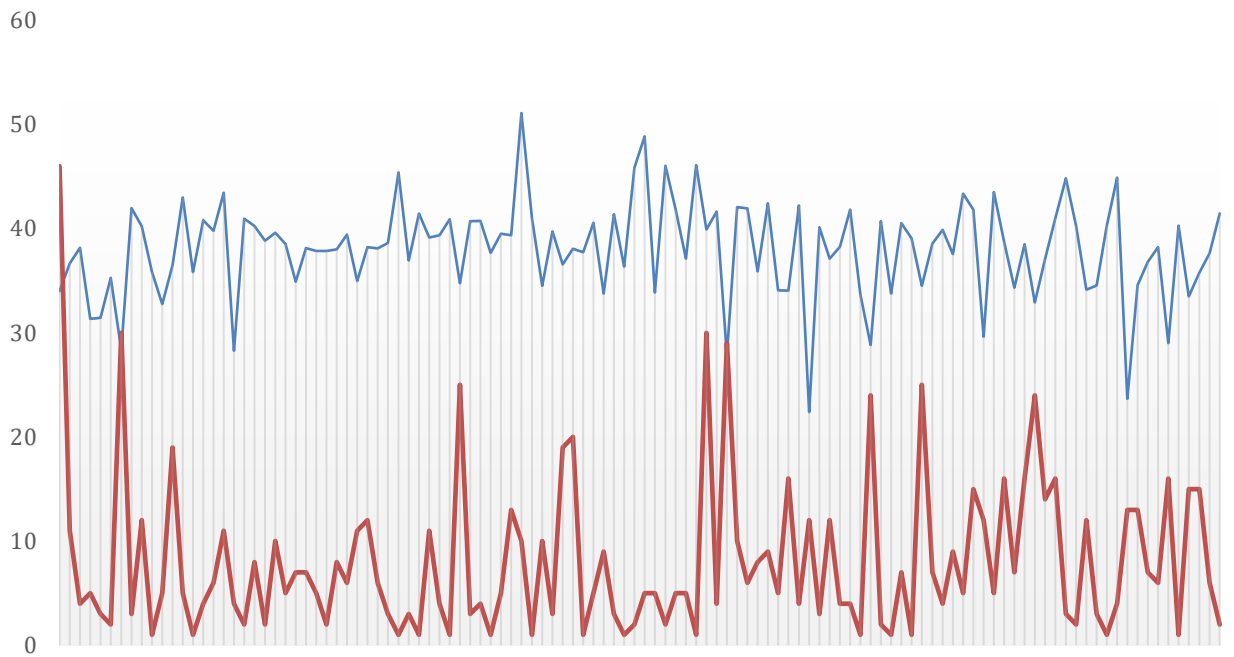
	39.91	56.66
	37.13	100.00
	41.93	75.00
	27.84	86.20
	42.07	50.00
	35.89	87.50
	42.44	88.88
	34.07	81.25
	22.38	75.00
	40.14	100.00
	37.12	91.66
2020 Total	39.06	84.87
2021	41.83	80.00
	34.00	100.00
	38.26	100.00
	41.82	100.00
	28.83	83.33
	40.71	50.00
	40.54	85.71
	39.06	100.00
	34.51	92.00
	38.59	71.42
	39.90	100.00
	40.45	90.00
	43.51	100.00
	29.62	91.66
	38.76	68.75
	34.34	100.00
	38.51	87.50
	32.91	79.16
	37.10	100.00
	41.01	81.25
	40.30	75.00
	44.87	100.00
	34.14	83.33
	23.68	100.00
	34.58	61.53
	36.83	100.00
2021 Total	37.49	88.57
2022	38.25	83.33
	29.01	87.50
	40.30	100.00
	33.49	80.00
	35.78	40.00

	37.64	100.00
	41.45	100.00
2022 Total	36.56	84.40
Gran total	38.02	88.20264887

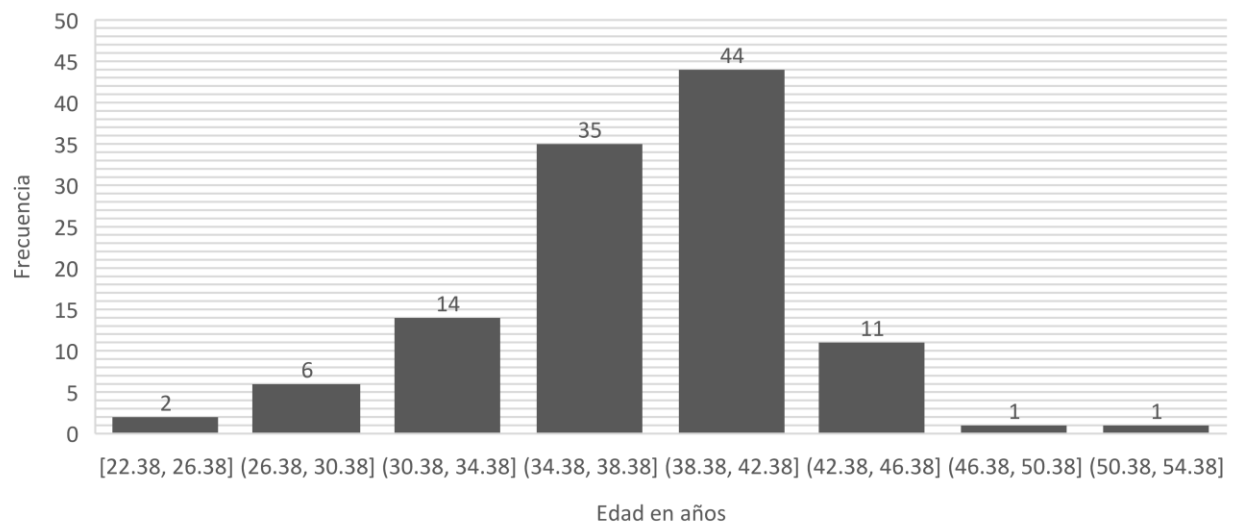
Año	Motivo	Edad promedio	
		OPU (años)	OPU VS CRYO (%)
2016	Social	34.49	90.97
	Total	34.49	90.97
2017	Social	37.52	94.85
	Total	37.52	94.85
2018	Social	38.59	95.44
	Total	38.59	95.44
2019	Social	39.19	82.03
	Total	39.19	82.03
2020	Cancer	41.40	100.00
	No especificado	36.37	100.00
	Social	39.07	83.35
	Total	39.06	84.87
2021	Social	37.49	88.57
	Total	37.49	88.57
2022	Cancer	31.25	83.75
	Social	38.68	84.66
	Total	36.56	84.40
Gran Total		38.02	88.20



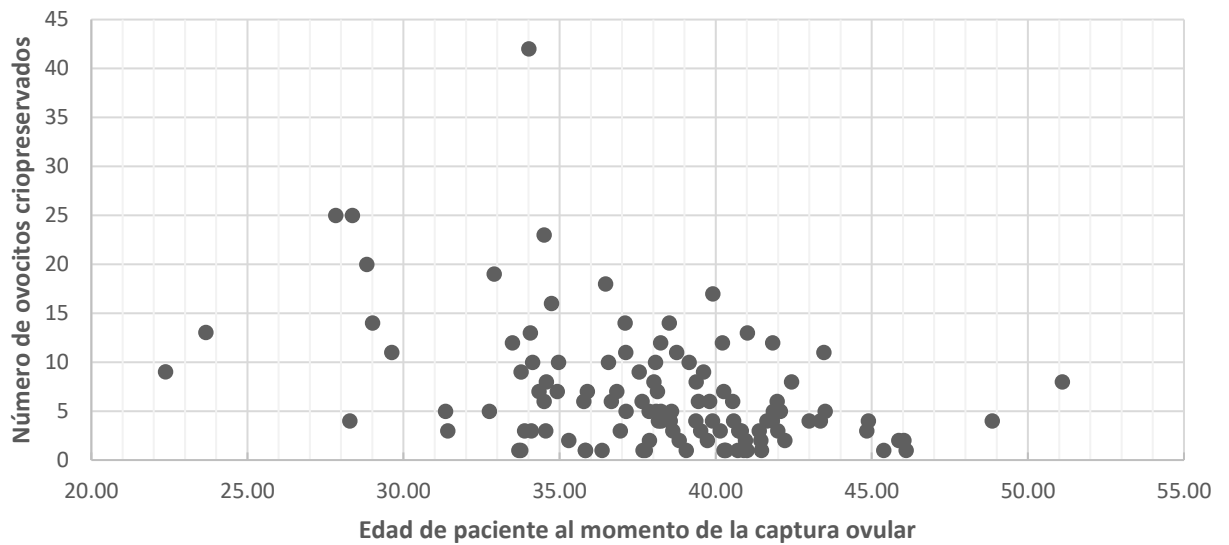
Correlación entre edad al momento de la captura y número de ovocitos obtenidos



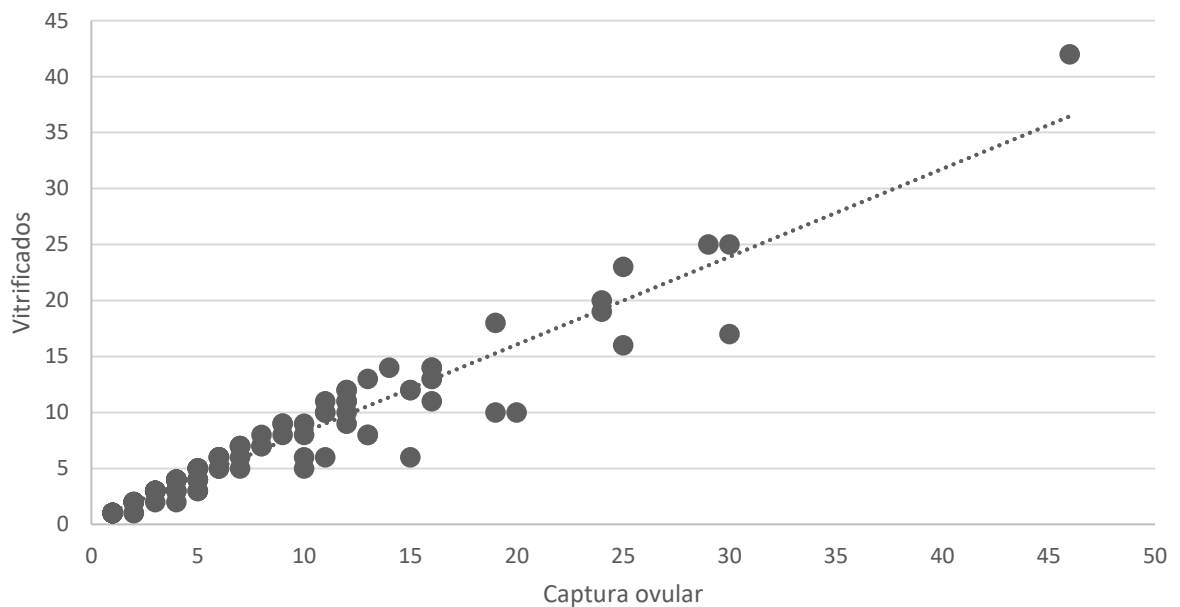
Captura ovular según grupo etario



Correlación entre número de ovocitos vitrificados y edad de paciente al momento de ser capturados



Correlación entre número de ovocitos capturados vs criopreservados



Conclusión

El tratamiento en contexto de preservación de la fertilidad suele ser una estrategia compleja, que no se limita al área de especialidad a la que nos dedicamos como biólogos de la reproducción humana; el manejo debe de ser multidisciplinario, coordinado y con metas terapéuticas bien definidas que establezcan jerarquía en cuanto a intención de tratamiento (Góngora-Rodríguez, Capilla-González, & Parra-Forrero, 2014).

Discusión

Bien sabemos que, la preservación de la fertilidad es un área muy compleja que no sólo involucra a los especialistas en reproducción asistida, es imperativo estudiar el fenómeno desde diversas perspectivas, para entonces poder ofrecer a nuestros pacientes un tratamiento integral, actualizado y costo beneficio. La tendencia en la actualidad es a desarrollar tratamientos individualizados; en los que se tomen en cuenta los factores de riesgo idiosincráticos, se minimicen los riesgos estudiados tanto del tratamiento de reproducción asistida como tal así como que no alteren en pronóstico de la patología oncológica de base, es decir, restablecer un pronóstico reproductivo favorable en pacientes con una buena sobrevida estimada. (Álvarez-Valero, y otros, 2020) (Kably-Ambe, y otros, 2012)

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió patrocinio por este estudio, fue realizado con los medios particulares de los autores en cuestión.

Bibliografía

- Alpern, S., Yaish, I., Wagner-Kolasko, G., Greenman, Y., Sofer, Y., Lifshitz, D. P., . . . Amir, H. (2022). Whi fertility preservation rates of transgender men are much lower than those of transgender women. *RBMO*, *44*(5), 943-950.
- Álvarez-Valero, R., Monzón-Vargas, M., Villagómez-Alemán, M. I., González-Cofrades, J., Vázquez-Camacho, É. E., & Navarro-Martínez, C. (2020). Técnicas de preservación de la fertilidad femenina y experiencia clínica de fertilización asistida en el Centro Médico ABC. *An Med Mex*, *65*(4), 280-287. doi:10.35366/97466
- Arteaga-Gómez, A. C., Castellanos-Barroso, G., & Márquez-Acosta, G. (2012). Tratamiento conservador del cáncer de endometrio como una opción para preservar la fertilidad. Experiencia de cinco años en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. *Ginecol Obstet Mex*, *80*(6), 394-399.
- Batiza-Reséndiz, V. A., Aguilar-Melgar, A., Luna-Rojas, R. M., Pérez-Peña, E., Gutiérrez-Gutiérrez, A., Ruvalcaba-Castrellón, L. A., . . . Maldonado-Rosas, I. (2020). Preservación de la fertilidad: opinion de grupo de expertos en México. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, *37*.
- Borsa, A., & Bruch, J. D. (2021). Prevalence and performance of private equity-affiliated fertility practices in the United States. *Fertil Steril*, *117*(1), 124-131.
- Cacciottola, L., Donnez, J., & Dolmans, M. M. (2022). Ovarian tissue and oocyte cryopreservation prior to iatrogenic premature ovarian insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, *81*, 119-133.
- Castilla-Peón, M. F. (2014). Secuelas endocrinológicas en sobrevivientes de cáncer en la edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*, *71*(3), 180-187.
- De Rocco, S., Buca, D., Oronzii, L., Petrillo, M., Fanfani, F., Nappi, L., . . . Lucidi, A. (2022). Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Euro J Ob Gyn Repro Biol*, *273*, 90-97.
- Dhobbabháin, B. N., Elfaki, N., Frasier, K., Aviva, P., Jones, B. B., Saso, S., . . . Getreu, N. (2022). A comparison of fertilitu preservation outcomes in patients who froze oocytes, embryos, or ovarian tissue for medically indicated circumstances: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, *117*, 266-276.
- Dorantes-Acosta, E., Zapata-Tarrés, M., Miranda-Lora, A. L., Reyes-López, A., Muñoz-Hernández, O., Cortés-Gallo, G., & Garduño-Espinosa, J. (2012). Apoyo de organizaciones no gubernamentales a pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*, *69*(3), 212-217.
- Estrada-Padilla, S., Corona-Rivera, J. R., Sánchez-Zubieta, F. A., Bobadilla-Morales, L., & Corona-Rivera, A. (2015). Variantes fenotípicas menores en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del occidente de México. *An Pediatr Barc*, *82*(2), 75-82. doi:https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.11.029
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2022). Provision of fertility services for wo,em at increased risk of complications during fertility treatment or pregnancy: an ethics committee opinion. *Fertil Steril*, *117*, 713-719.

- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2022). Reproductive and infertility care in times of public health crises: an Ethics committee opinion. *Fertil Steril*, 117, 948-953.
- Gerson, R. (2000). Fertilidad y cáncer. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 63(1), 30-40.
- Góngora-Rodríguez, J. A., Capilla-González, G., & Parra-Forrero, L. Y. (2014). Preservación de la fertilidad en varones con padecimientos oncológicos. *Rev Mex Urol*, 74(2), 88-98.
- Habbema, J. F., Eijkemans, M., Leridon, H., & te Velde, E. R. (2015). Realizing a desired family size: when should couples start? *Human Reproduction*, 30(9), 2215-2221.
- Kably-Ambe, A., Salazar-López Ortiz, C., Serviere-Zaragoza, C., Velázquez-Cornejo, G., Pérez-Peña, E., Santos-Haliscack, R., . . . Gaviño-Gaviño, F. (2012). Consenso nacional mexicano de reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex*, 80(9), 581-624.
- Kanber, M., Delwiche, G., & Wyns, C. (2022). Fertility preservation for prepubertal boys: are we ready for autologous grafting of cryopreserved immature testicular tissue? *Annales d'Endocrinologie*, 83, 210-217.
- Kim, S. M. (2022). Awareness, intentions and attitudes towards planned oocyte cryopreservation among medical staff. *RBMO*, 44(6), 1169-1176.
- Mangiardi-Veltin, M., Sebbag, C., Rousset-Jablonski, C., Ray-Coquard, I., Berkach, C., Laot, L., . . . Hamy, A. S. (2022). Pregnancy, fertility concerns and fertility preservation procedures in a national study of French breast cancer survivors. *RBMO*, 44(6), 1031-1044.
- Moller, M. G., Elseth, A., Sumra, H., & Riner, A. N. (2022). Time out! We must address fertility preservation for surgical trainees. *The American Journal of Surgery*, 223, 594-595.
- Rendón-Macías, M. E., Reyes-Zepeda, N. C., Villasís-Keever, M. Á., Serrano-Meneses, J., & Escamilla-Núñez, A. (2012). Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. *Bol Med hosp Infant Mex*, 69(3), 153-163.
- Torres-Lobatón, A. (2014). Tumores malignos de células germinales del ovario. Estado actual de su diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex*, 82, 177-187.
- Valcarcel, A. (2018). Oncofertilidad: Criopreservación de tejido ovárico. *Reproducción*, 33(4), 17-31.