



Centro Médico
Instituto Palacios
Salud de la Mujer

CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS

CRISTINA BRAÑA PELAYO

20 DE FEBRERO 2015



¿DE QUÉ HABLAREMOS?

- ✓ Criopreservación de ovocitos:
 - En qué consiste
 - Indicaciones
 - Aspectos legales
 - Resultados
- ✓ Fallo ovárico prematuro: diagnóstico
- ✓ Asesoramiento a la mujer en edad fértil
 - Individualizar cada caso
 - Informar de las distintas opciones

MATERNIDAD La presentadora, que en noviembre **cumplirá 40 años**, no tiene pareja

Paula Vázquez congelará sus óvulos en la clínica de una amiga

- 'Será entre los 42 y los 45 cuando me plantee la maternidad', explica a LOC DIARIO
- Sofia Vergara, Jennifer Aniston y Kim Kardashian también han recurrido a esta técnica



GENTE

Sofía Vergara congela sus óvulos para volver a ser madre

EP / MADRID | Día 06/06/2014 - 11.19h

La actriz **de 41 años** ha roto recientemente su relación con el empresario Nick Loeb



EMPRESAS Medidas para trabajadores

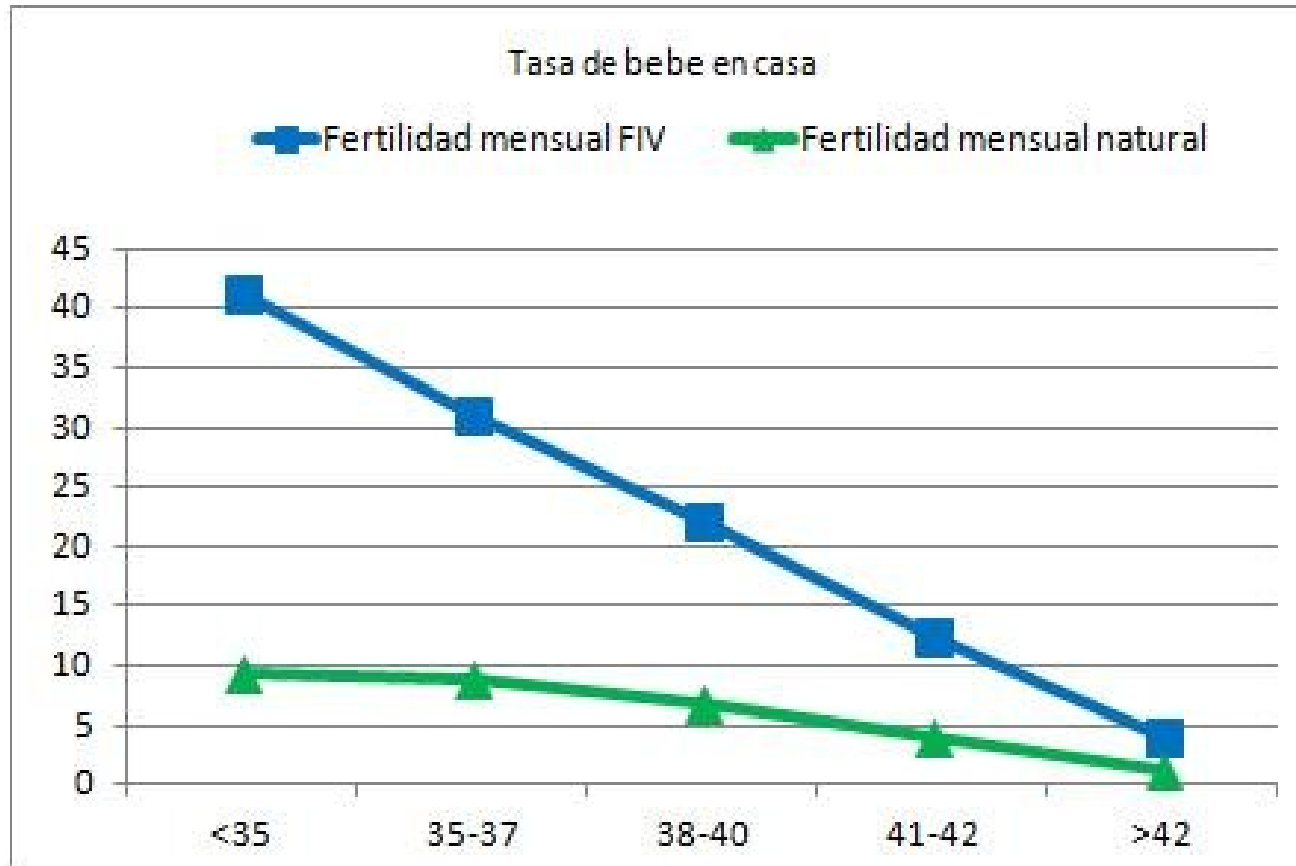
Apple y Facebook financian la congelación de óvulos de sus empleadas para retener el talento



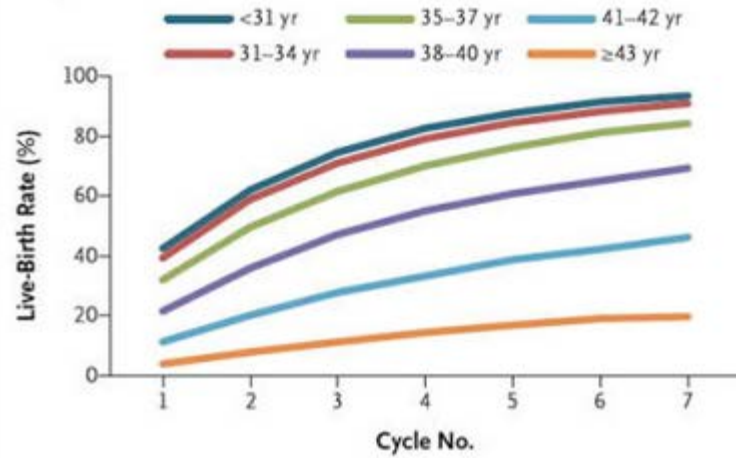
TASAS DE EMBARAZO

- ▶ 20% cada mes durante el primer año
- ▶ 92% de forma acumulada en los 12 primeros meses
- ▶ La fertilidad disminuye progresivamente a medida que aumenta la edad (mujeres casadas no estériles tras 12 meses)
 - ▶ 86% a los 20-24 años
 - ▶ 78% a los 25-29 años
 - ▶ 63% a los 30-34 años
 - ▶ 52% a los 35-40 años

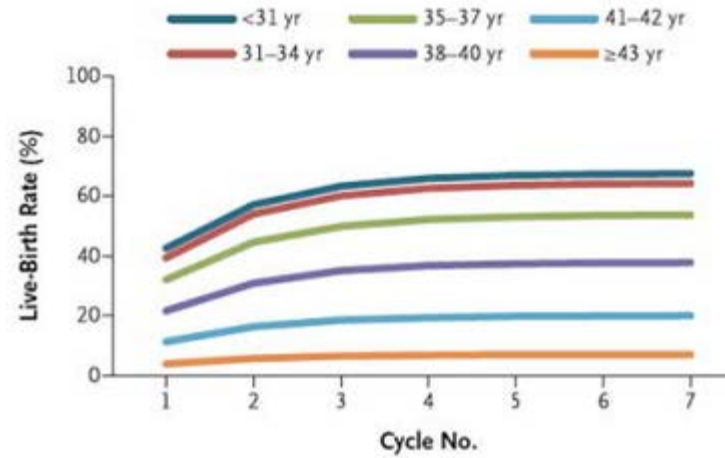
TASAS DE EMBARAZO SEGÚN EDAD



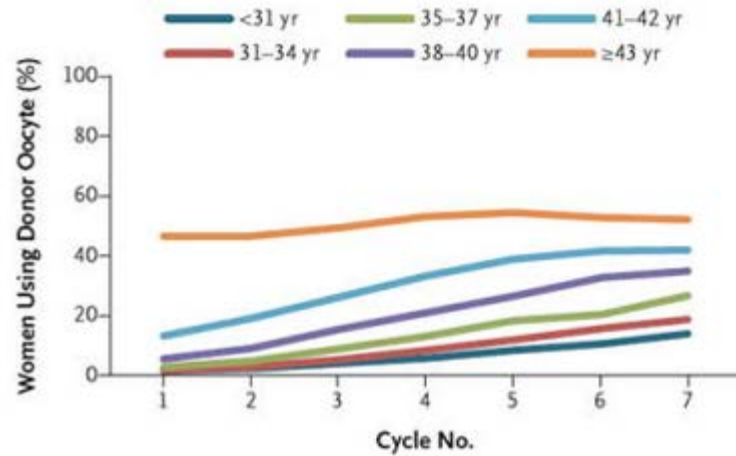
A Optimal Estimate



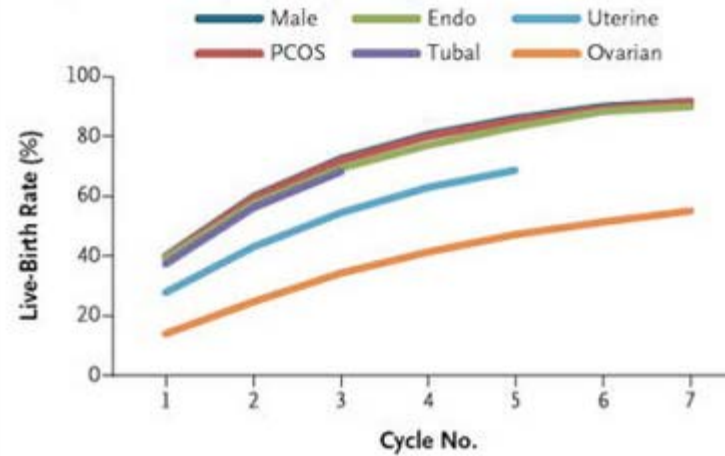
B Conservative Estimate



C Donor Oocyte



D Optimal Estimate, According to Diagnosis

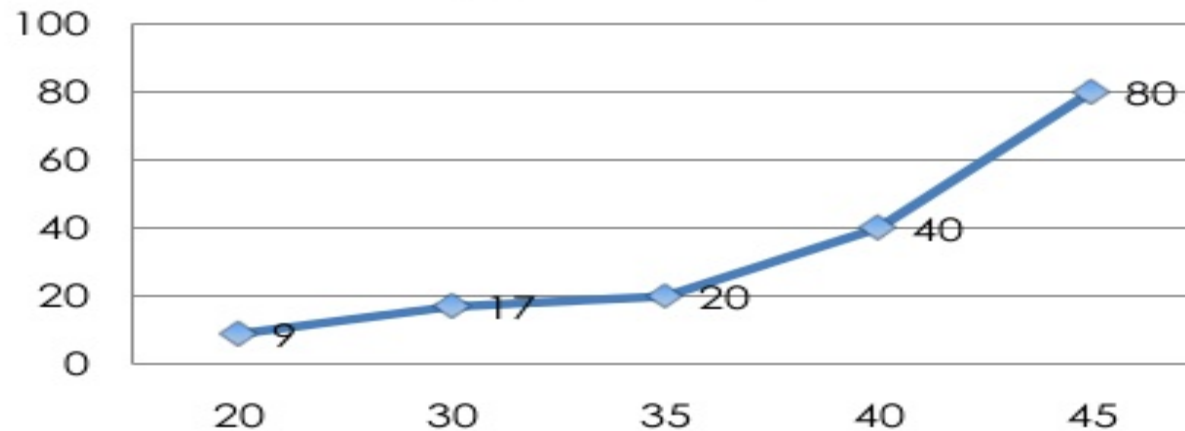


Cumulative Live-Birth Rates in Cycles with Only Autologous Oocytes, According to Maternal Age and Infertility Diagnosis, with Original Cycle Numbering. From: Cumulative Birth Rates with Linked Assisted Reproductive Technology Cycles. Barbara Luke, et al. N Engl J Med. 2012 June 28;366(26):2483-2491

FACTORES REPRODUCTIVOS

24

EDAD MATERNA Y TASA DE ABORTO ESPONTANEO



Denmark from 1978 to 1992; a total of 634 272 women and 1 221 546 pregnancy outcomes.

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M
Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 2000;320(7251):1708.

> 40 años, >70% de los ovocitos son aneuploides

Fragouli E et al. The cytogenetics of polar bodies: insights into female meiosis and the diagnosis of aneuploidy. Molecular Human Reproduction (2011)17 286-295

Riesgos obstétricos en >40 años

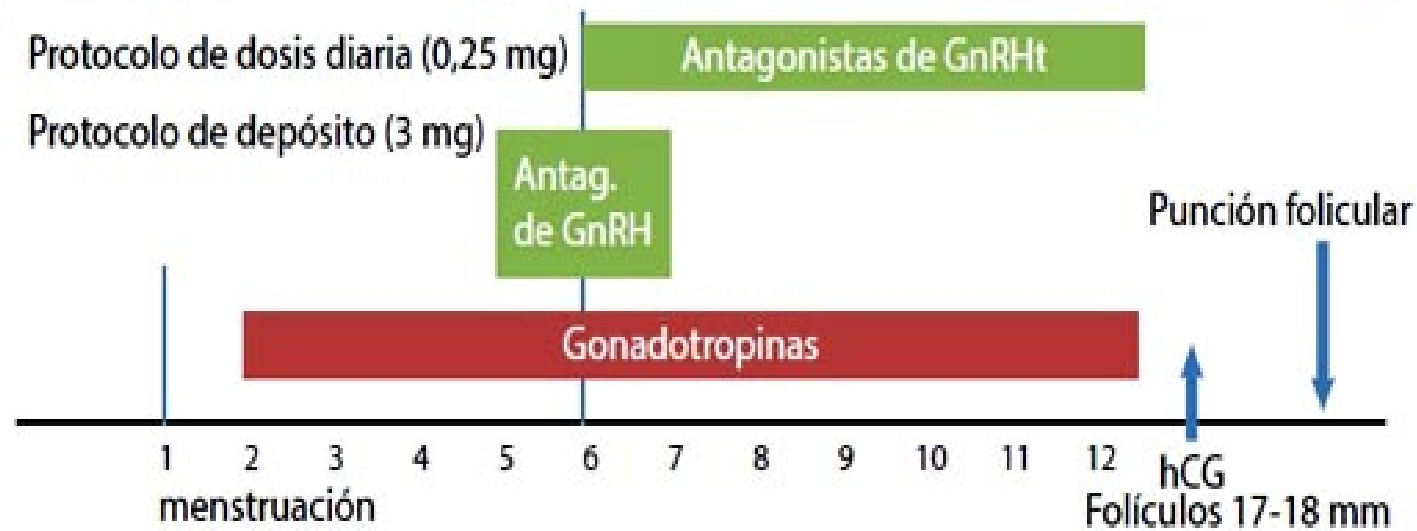
- ▶ *Aborto*
- ▶ *Alteraciones cromosómicas*
- ▶ Diabetes gestacional
- ▶ Hipertensión gestacional/preeclampsia/HELLP
- ▶ CIR y BPEG
- ▶ Prematuridad
- ▶ DPPNI
- ▶ Placenta previa
- ▶ Muerte fetal

Estudio previo

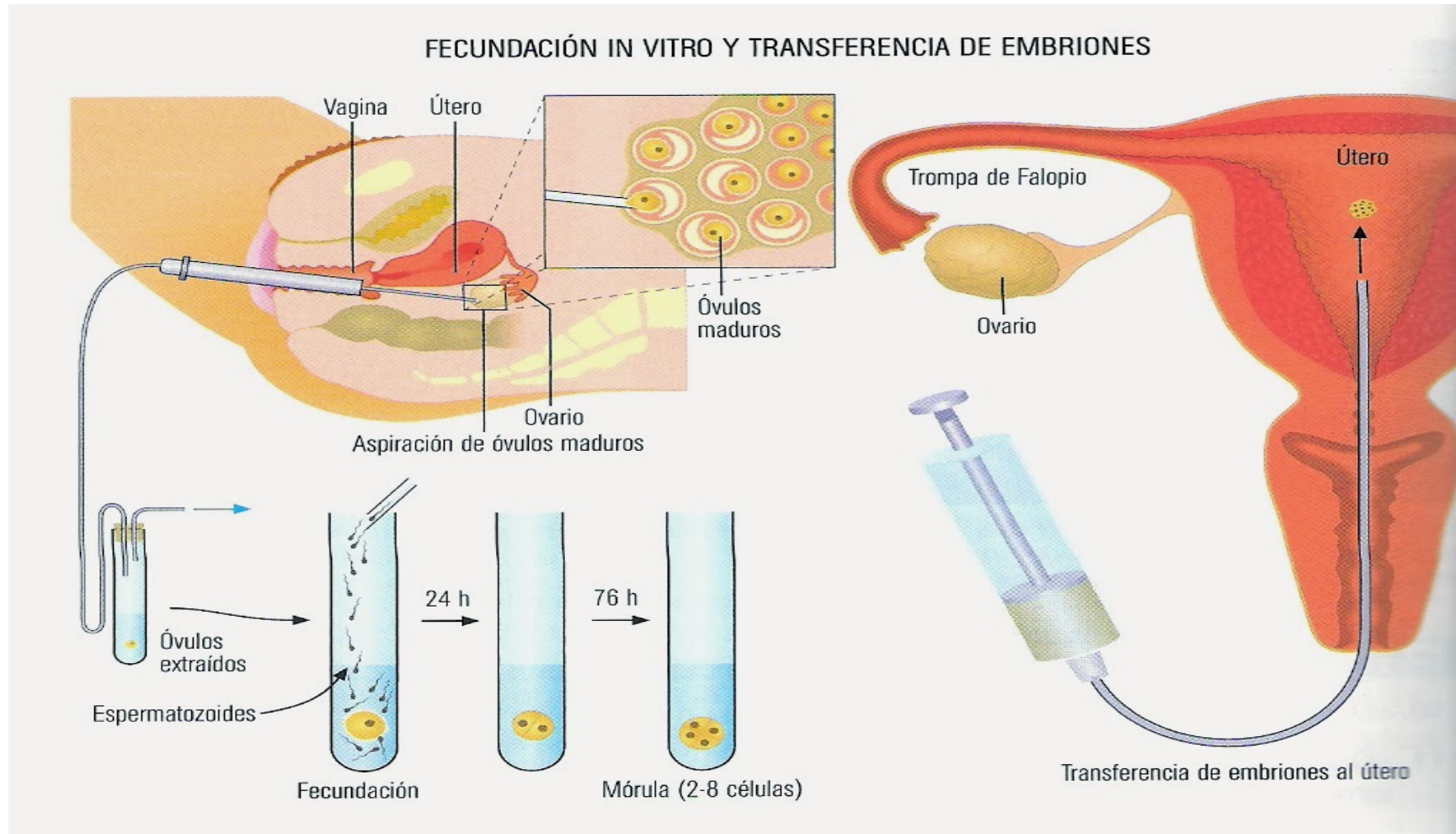
- ▶ Hemograma, coagulación y bioquímica
- ▶ Serologías
- ▶ Analítica hormonal
- ▶ Ecografía basal
- ▶ Citología
- ▶ Consentimiento informado

Fase de estimulación ovárica

Figura 6. Empleo de antagonistas de GnRH según protocolo de dosis diaria de 0,25 mg o protocolo de depósito de 3 mg.



Punción ovárica



Indicaciones: EVITAR FOP

- ▶ Pacientes con cáncer que vayan a recibir QT o RT
- ▶ Enfermedades sistémicas autoinmunes: LES, AR
- ▶ Cirugía ovárica
- ▶ BCRA 1 y 2: anexectomía profiláctica bilateral
- ▶ Retraso de maternidad
- ▶ Relacionadas con TRA:
 - ❖ Riesgo SHO
 - ❖ Acumulación de ovocitos en BR o para DGP
 - ❖ Hallazgo de patología ginecológica durante el ciclo: hidrosálpinx, sangrado...
 - ❖ Muestra de semen no disponible el día de la punción
 - ❖ Endometrio inapropiado
 - ❖ Donación de ovocitos

Aspectos legales

3.- Los preembriones sobrantes de la aplicación de técnicas de fecundación in vitro que no sean transferidos a la mujer en un ciclo reproductivo, podrán ser crioconservados en los bancos autorizados para ello. La crioconservación de los ovocitos, del tejido ovárico y de los preembriones sobrantes, **se podrá prolongar hasta el momento** que se considere por los responsables médicos, con el dictamen favorable de especialistas independientes y ajenos al centro correspondiente, que **la receptora no reúne los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida.**

4.- Los diferentes destinos posibles que podrán darse a los preembriones crioconservados, así como en los casos que proceda, al semen, ovocitos y tejido ovárico crioconservados son:

- a) Su utilización por la propia mujer o su cónyuge.
- b) La donación con fines reproductivos
- c) La donación con fines de investigación
- d) El cese de su conservación sin otra utilización. En el caso de los preembriones y de los ovocitos crioconservados, ésta última opción sólo será aplicable una vez finalizado el plazo máximo de conservación establecido en esta Ley sin que se haya optado por alguno de los destinos mencionados en los apartados anteriores.

Resultados

Ovocitos criopreservados: Descongelaciones, transferencias, gestaciones y partos			
	Ovocitos propios	Ovocitos de donante	TOTAL
Punciones con criopreservación de ovocitos	3.760	2.692	6.452
Desvitrificaciones	692	1.949	2.641
Transferencias	555	1.772	2.327
Ciclos en que se congelaron embriones	254	1.347	1.601
Gestaciones	269	950	1.219
Partos	111	513	624
Abortos, ectópicos y heterotópicos (% por gestación)	49 (18,2%)	171 (18,0%)	220 (18,0%)
Recién nacidos vivos	193	737	930
% transferencias por desvitrificaciones	80,2%	90,9%	88,1%
% de congelación de embriones en ciclos de descongelación de ovocitos	36,7%	69,1%	60,6%

Resultados

Ovocitos criopreservados: Tasas de embarazos

	Ovocitos propios	Ovocitos de donante	TOTAL
% gestaciones por desvitrificaciones	38,9%	48,7%	46,2%
% gestaciones por transferencias	48,5%	53,6%	52,4%

Ovocitos criopreservados: Cantidad y calidad de los ovocitos obtenidos

	Ovocitos propios	Ovocitos de donante	TOTAL
Ovocitos desvitrificados	7.278	22.664	29.942
Ovocitos inyectados	6.090	19.867	25.957
Cigotos (2PN + 2CP)	4.180	14.322	18.502
Embriones congelados	801	4.444	5.245
% de embriones congelados por cigoto	19,2%	31,0%	28,3%
Nº de ovocitos desvitrificados por desvitrificaciones	10,5	11,6	11,3
% de supervivencia ovocitaria	83,7%	87,7%	86,7%
% de fecundación	68,6%	72,1%	71,3%
Nº de ovocitos desvitrificados por gestaciones	27,1	23,9	24,6
Nº de cigotos por gestaciones	15,5	15,1	15,2

Resultados obstétricos

Fertil Steril. 2014 Oct;102(4):1006-1015.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.019. Epub 2014 Jul 23.

Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes.

Cobo A¹, Serra V², Garrido N², Olmo I², Pellicer A², Remohí J².

- Análisis retrospectivo de RN procedentes de ovocitos vitrificados (1027 de 804 embarazos) y frescos (1224 de 996 embarazos).
- Incluyeron únicos, gemelares, propios y donantes
- Resultados: no produce efectos adversos relevantes tras ajuste por factores de confusión.
- No DES en patología obstétrica: DG, HTA gestacional, anemia, colestasis ni parto prematuro.
- No DES en edad gestacional, peso, Apgar, ingresos en UCIP, mortalidad perinatal ni patología puerperal.

Riesgo de alteraciones genéticas

Fertil Steril. 2014 Dec 24. pii: S0015-0282(14)02381-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.025. [Epub ahead of print]

Long-term cryopreservation of human oocytes does not increase embryonic aneuploidy.

Goldman KN¹, Kramer Y², Hodes-Wertz B², Noyes N², McCaffrey C², Grifo JA².

- Estudio retrospectivo de casos y controles: 2:1 por edad
- 33 pacientes con ovocitos criopreservados:
 - descongelación, cultivo largo, bx trofoectodermo y PGS.
 - Edad media 36.2₋3.8 años
 - 475 ovocitos tras 3.5 años de media
- 66 pacientes: FIV+ PGS con ovocitos frescos
- No DES en tasa de ovocitos euploides (44.5 vs 47.6%)
- No DES en tasa de implantación (65 vs 65%)
- No DES en tasa de embarazo evolutivo (65 vs 55%)
- No mayor riesgo de alteraciones cromosómicas en embriones derivados de ovocitos criopreservados.

Resultados en pacientes oncológicas

Reprod Biomed Online. 2014 Dec;29(6):722-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.09.002. Epub 2014 Sep 10.

Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer.

Martinez M¹, Rabadan S¹, Domingo J², Cobo A³, Pellicer A³, Garcia-Velasco JA⁴.

- 497 pacientes con deseo de preservación de fertilidad: 357 oncológicas
- 11 realizaron TRA tras curación: 8 ca.mama, 1 linfoma Hodgkin, 1 adenoca. Endometrial, 1 ca. Tiroideo.
- Tasa de supervivencia a la descongelación: 92.3%
- Tasa de fecundación: 76.6%
- Embriones transferidos: 1.8 ± 0.7
- 7 test de embarazo positivo
- 4 pacientes consiguieron embarazo evolutivo y parto a término
- Niños nacidos con pesos normales y sin malformaciones mayores ni menores

Alta tasa de supervivencia ovocitaria que disminuye con la edad
Tasas de implantación y gestación similares a las conseguidas con óvulos frescos

Fallo ovárico prematuro

- ▶ Se define como **Fallo ovárico prematuro (FOP)** el **cese de la menstruación** después de la pubertad y **antes de los 40 años**, con **niveles elevados de FSH y LH**, presentando menstruaciones irregulares que terminan por desaparecer.
- ▶ Afecta al 1% de la población
- ▶ La fase previa se define como **Fallo ovárico oculto (FOO)** y se caracteriza por **infertilidad**, menstruaciones irregulares y **ciclos cortos**, junto con **niveles elevados de FSH**.
- ▶ Representa **una disminución de la dotación funcional ovárica** que precede al FOP.

Coulam CB et al. Incidence of premature ovarian failure. Obstet gynecol. 1986; 67:604-6

Cameron et al. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle-stimulating hormone concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 1988;67: 1190-4

Etiología del FOP

- ▶ Causas iatrogénicas: Qt/Rt, cirugía ovárica (endometriosis, tumores ováricos...)
- ▶ Infecciones: EIP severa
- ▶ Defectos enzimáticos: galactosemia: ar, mutación del gen *GALT*
- ▶ Enf. Autoinmunes: patología tiroidea (14%), LES (Ac. Antiovario 86%)
- ▶ Factores hereditarios: Sd. X frágil (gen *FMR1*), mutación del gen *RFSH* (hipogonadismo hipergonadotrofo)
- ▶ Factores ambientales: tabaco, vinilo, metales pesados
- ▶ Sólo 4% se asocia a antecedentes familiares de primer grado

Diagnóstico de FOP

- ▶ Detallada historia familiar: si antecedente familiar: 12.7-18%
- ▶ AH basal (3°-5°): FSH, LH, E2, TSH, PRL, AMH
 - FSH: >10mUI/ml precide baja respuesta
 - > 20 mUI/ml puede precedir FOP y mal pronóstico reproductivo
 - E2: > 60-70 pg/ml precede a la elevación de FSH. Reclutamiento folicular acelerado.
 - AMH: mala respuesta a FIV en < 1.3 ng/ml
 - PRL y TSH: otras causas de amenorrea
- Ecografía basal (3°-5°): recuento de folículos antrales. **Parámetro que mejor diagnostica el FOP y FOO y se relaciona con mala respuesta al FIV (< 6 fol)**
- Cariotipo y análisis X frágil

Scheffer et al. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. Fertil Steril. 1999;72:845-51

Conclusiones

- ▶ **Individualizar** cada caso
- ▶ **Mujeres < 35 años que no desean maternidad a corto plazo** (si sospecha de FOP adelantar la edad)
- ▶ **Preguntar** (sobretudo a partir de los 33 años) **y asesorar** a la paciente
- ▶ Paciente < 35 años sin deseo de maternidad: **vitrificar ovocitos**
- ▶ Paciente > 35 años con deseo de embarazo a medio-largo plazo: **AH y eco basal/AMH** para detectar FOO. Adelantar su maternidad vs TRA
- ▶ **Concienciar de complicaciones obstétricas en > 40 años**
- ▶ **Evitar:** "si lo hubiera sabido antes" y "está todo bien"

Knowledge of ovarian reserve and reproductive choices.

Azhar E¹, Seifer DB, Melzer K, Ahmed A, Weedon J, Minkoff H.

- 185 trabajadores: 20-55 años
- 75% mujeres, 35% residentes, 35% casadas
- Posponer su maternidad: 39% terminar sus estudios, 25% sin pareja, 10% razones laborales, 4% imposibilidad para mantener niños
- Si diagnóstico de reducción de reserva ovárica:
 - 48% adelantaría su maternidad
 - 21% criopreservarían ovocitos
 - 7% buscarían pareja
 - 7% iniciaría proceso de adopción
 - 3% vitrificación embrionaria
 - 14% no cambiarían de estilo de vida ni realizarían tratamiento

¿Qué nos dice?

- ▶ A las mujeres les preocupa su salud reproductiva
- ▶ Debemos preguntar a las pacientes sobre su deseo de maternidad
- ▶ Informarles sobre los riesgos de la edad sobre su fertilidad:
 - ▶ Ofrecer estudio hormonal y asesorar sobre tratamiento



"Tomar la decisión de tener un hijo es trascendental. Se trata de decidir que tu corazón caminará siempre fuera de tu cuerpo"

Elisabeth Stone