

“Perfil Epidemiológico de pacientes que
criopreservan ovocitos
Periodo 2014-2016”

INTRODUCCIÓN

Actualmente existe evidencia de un aumento constante de la proporción de mujeres que optan por retrasar la maternidad.

Esta tendencia tiene connotaciones sociales que se pueden atribuir por esperar una madurez financiera, profesional o personal. También porque no lograron conformar una pareja estable, y son conscientes de que el tiempo está en contra de sus opciones de fertilidad.¹ sin embargo deciden postergar sus deseos de formar una familia.

La demanda de preservación de fertilidad por razones sociales viene aumentando rápidamente. La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva nos muestra la realidad del aumento de la demanda de tratamientos de esterilidad entre el 2003-2009, como un dato alarmante observándose el incremento del 9% a un 41% en las consultas en las mujeres > 40 años de edad².

Debido a que la capacidad de concebir está fuertemente influenciada por la edad de la mujer, dados los cambios sociales previamente descritos, ha aumentado la prevalencia (y las consultas) por problemas de fertilidad en el momento en que las mujeres creen estar listas para quedar embarazadas.

No sólo hay un retraso muy conocido en la edad del primer embarazo, también hay un menor número de niños nacidos de mujeres menores de 35 años y un mayor riesgo de no tener hijos con el aumento de la edad materna, ya que los índices son bajos para los tratamientos de infertilidad disponibles por edad avanzada, no sólo porque las mujeres a esta edad no responden bien a las drogas, sino también porque la mayoría de estos ovocitos son aneuploides³.

Si bien históricamente las tecnologías de preservación de la fertilidad estaban casi exclusivamente reservadas para las mujeres que iban a someterse a un tratamiento oncológico, las Guías clínicas actuales recomiendan a los oncólogos referir las mujeres jóvenes diagnosticadas con cáncer a un especialista en medicina reproductiva antes de realizar un tratamiento gonadotóxicos, recalcando la importancia de recibir información sobre preservación de la fertilidad, independientemente del diagnóstico o pronóstico⁴.

Como la tendencia a retrasar la maternidad continúa, y la conciencia del descenso de la reserva ovárica relacionado con la edad en la fertilidad

aumenta, ha crecido el interés en estas tecnologías por parte de la población sana.

Sin duda, la calidad de los óvulos es dependiente de la edad, lo que se ve reflejado en los resultados de las técnicas de fertilización asistida de alta complejidad, ya que en las mujeres menores de 35 años las tasas de embarazo con fecundación in vitro rondan el 40%, después de los 40, bajan al 15%, y pasados los 43, al 1%⁵. Como el número de ovocitos disminuye con el tiempo, la calidad de los ovocitos también se reduce y, finalmente, alcanza un umbral crítico por debajo del cual el embarazo ya no es posible.

Después de más de dos décadas de esfuerzos continuos realizados para mejorar las técnicas de criopreservación, la evolución y la perfección de diferentes estrategias de vitrificación han logrado protocolos eficientes y reproducibles para criopreservar con éxito el gameto femenino. Parámetros de desarrollo del embrión, así como los resultados clínicos, han demostrado ser efectivos después de la vitrificación de ovocitos en comparación con ovocitos frescos en los programas de donación de óvulos.⁶⁻⁹

Congelar óvulos es en la actualidad la única alternativa viable para preservar la calidad ovocitaria para futuros embarazos. La vitrificación de óvulos pareciera ser el método más eficiente y seguro, tanto para la madre como para el potencial hijo, por lo que se ha vuelto estándar actual de preservación desde el año 2005. La experiencia actual en el uso de la misma con fines reproductivos es prometedora ya que logra una sobrevivencia del 98% de los ovocitos, con porcentajes de gestación que oscila entre el 40 y 45 % por ciclo en mujeres menores de 37 años.¹⁰

Más allá de lo descrito previamente, luego de una búsqueda realizada en Medline, pubmed, cochrane, google scholar, etc, con palabras claves, no hemos identificados publicaciones que hayan descrito claramente las características demográficas de las mujeres sometidas a procedimientos de criopreservación en nuestra región, ni sus motivaciones, ni las tasas de recuperación de ovocitos, ni del éxito de los procedimientos posteriores.

Es por ello que se plantea el siguiente trabajo de investigación:

Objetivos

- Determinar la proporción del total de los procedimientos de fertilidad que corresponden a procedimientos de criopreservación de ovocitos.

- Describir las características demográficas y las causas/motivaciones para realizar dicho procedimiento y la cantidad promedio de ciclos de estimulación realizada por paciente.
- Describir el momento del ciclo menstrual durante el cual fue realizado el procedimiento de estimulación ovárica y el protocolo realizado.
- Determinar la cantidad y la calidad promedio de los ovocitos rescatados por ciclo de estimulación y de los que llegaron a congelarse.
- Describir la proporción y los resultados de las pacientes que retornaron para realizar algún procedimiento de fertilidad con sus ovocitos criopreservados.

Diseño de estudio:

- Cohorte retrospectiva.
- Seguimiento de mujeres en edad reproductiva < 45 años, a quienes se les ha realizado procedimiento de criopreservación ovocitaria por razones médicas y no médicas, en el HIBA durante el periodo de 2014-2016

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en el Hospital Italiano de Buenos Aires durante el periodo 2014-2016.

Población bajo estudio

La población bajo estudio estuvo compuesta por todas las pacientes de la sección de fertilidad que realizaron tratamiento de alta complejidad (criopreservación ovocitaria) en el HIBA, menores de 45 años, por razones médicas y no medicas.

Criterios de inclusión:

- Mujeres en edad reproductiva, <45 años.
- Edad reproductiva óptima y pre menopáusicas.
- Independiente de valores de AMH
- Ciclos menstruales regulares
- Sin ningún MAC

Criterios de exclusión:

- Sospecha o diagnóstico clínico de FOP en mujeres no oncológicas
- Pacientes que hayan recibido tratamiento gonadotóxicos (inmunosupresores o quimioterapicos) previos.

Técnica de recolección

Los datos se obtuvieron de los archivos Epidemiológico y estadísticos del Hospital y de la historia clínica informatizada. Para su recolección se confeccionó una planilla en Excel destinada a tal fin.

Consideraciones éticas:

Se solicitara la petición por escrito al Servicio de Docencia e Investigación del HIBA para solicitar la ejecución del mismo, con previa aceptación del trabajo por el staff de la Sección de Fertilidad para el desarrollo del trabajo en el área operativa del hospital y aceptación de Responsables de Unidad de Gestión de Ginecología.

Recolección de datos:

Realizada por fellow de la sección, captando las pacientes de la base de datos de la sección de fertilidad.

Procesamiento y análisis de datos:

Se procederá a realizar entrecruzamiento de datos del RAFA, historia clínicas digitalizadas y base de datos para un adecuado análisis descriptivo.

VARIABLES EN ESTUDIO:

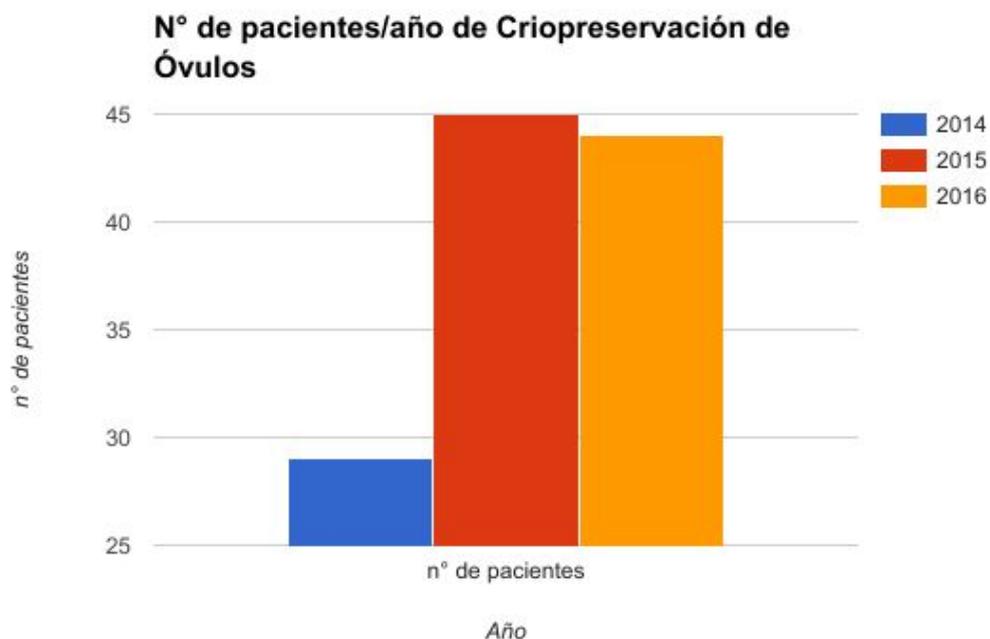
- Edad: Tiempo cronológico, de los pacientes medido en años desde el momento del nacimiento hasta el momento de la consulta.
- Causa de preservación: razón o motivación de la paciente que llevó a criopreservar óvulos. Ej.: Social, oncológica. Colagenopatías.
- N° ovocitos rescatados: cantidad de ovocitos recuperados al momento de la aspiración folicular.
- Fase del ciclo menstrual estimulada: momento del ciclo menstrual, en el cual se inició el ciclo de estimulación con gonadotrofinas. Ej: fase lútea, fase folicular.

- Calidad del ovocitos: grado de maduración del ovocito basado en el grado de expansión del cúmulo y la corona que lo rodea. Ej.: Metafase II(células del cúmulo expandidas y luteinizadas), Metafase I (células del cúmulo menos expandidas) y Profase I (células del cúmulo compactadas).
- Protocolo de estimulación ovárica: esquema de medicación utilizado para la inducción de la ovulación en las pacientes. Ej.: estándar (FSH+HMG+antagonistas+ HCG) o con agregado de letrozol.
- Mortalidad: número de pacientes fallecidas a lo largo de los 2 años de estudio que realizaron criopreservación de ovocitos, por causa oncológica o no.

RESULTADOS:

En base a los datos analizados, se logró observar en este trabajo:

1) Prevalencia por año de Criopreservación Ovocitaria dentro de la sección de fertilidad.



Observación: lo que se puede objetivar es el ascenso del número de casos en los dos últimos años, pasando de un 5,5% en el 2014, a 6,8% en el 2015/16, pudiendo coincidir esto con la promulgación de la ley de fertilidad asistida en el año 2013, tras lo cual aumentó el número de consultas en la sección, como así

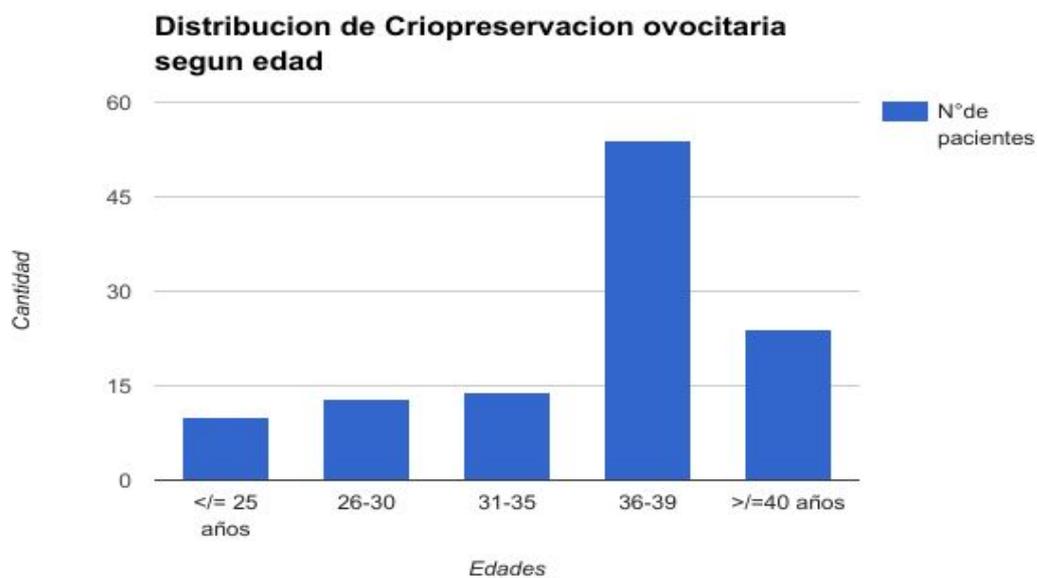
también la ejecución de programas nacionales desde agosto del 2014 que para ayudar a Preservar la Fertilidad de pacientes con diagnóstico de cáncer o enfermedad del tejido conectivo que necesitan criopreservar sus óvulos antes de un tratamiento quimioterapéutico, radioterapéutico o quirúrgico, mejorando sus posibilidades de embarazo en el futuro.

2) **Los resultados principales se describen en las tabla A, B y C.**

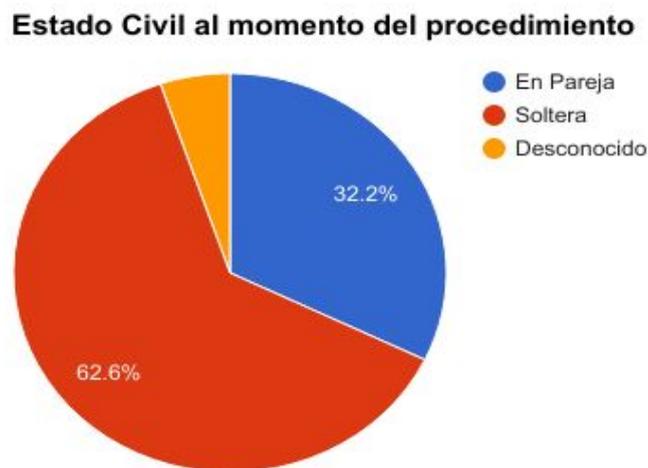
| | | |
|---|-----------------------------|----|
| a- Edad | <0 = 25 años | 10 |
| | 26-30 años | 13 |
| | 31<35 años | 14 |
| | 36-39 años | 54 |
| | >0= 40 años | 24 |
| b- Nivel máximo de estudios alcanzados | Universitaria | 37 |
| | Terciario | 13 |
| | Estudiante | 5 |
| | Ama de casa/ comerciante | 13 |
| | desconocido | 47 |
| c- Estado Civil | En pareja | 37 |
| | Soltera | 72 |
| | desconocido | 6 |

Observaciones: En marco de los nuevos roles que la mujer va tomando en la sociedad, podemos reflejar con estas tablas como la mujer opta por preservar ovocitos a partir de los 36 años, llegando a un 46% denotando con ello como el proyecto de embarazo está siendo postergado siendo la más joven que crio preservó de 20 años y la mas añosa de 45, sumado a otra variable analizada que fue el estado civil al momento de la consulta, donde un 62% de las mujeres, se encontraban solteras al realizar el tratamiento, y donde más del 50% de ellas, eran profesionales o estaban en plena formación educativa.

A

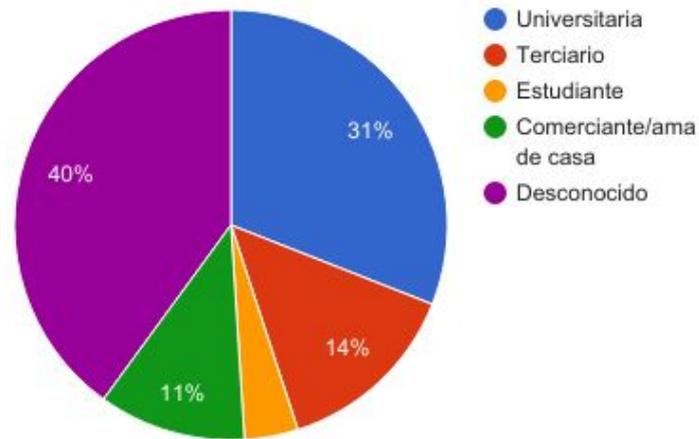


B



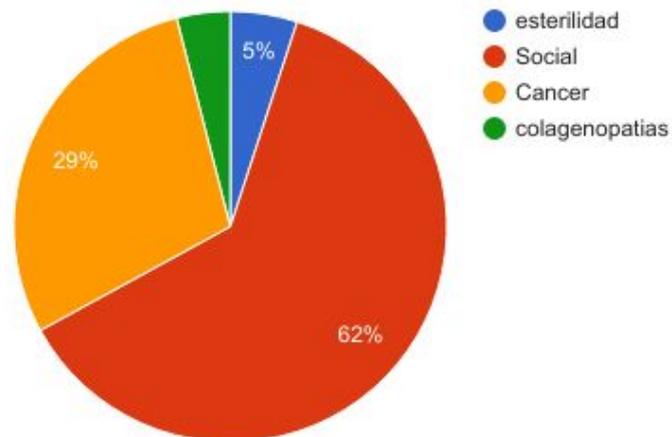
C

Grado de Formación de las pacientes de CP



3) Causas que motivaron a la crio preservación de óvulos.

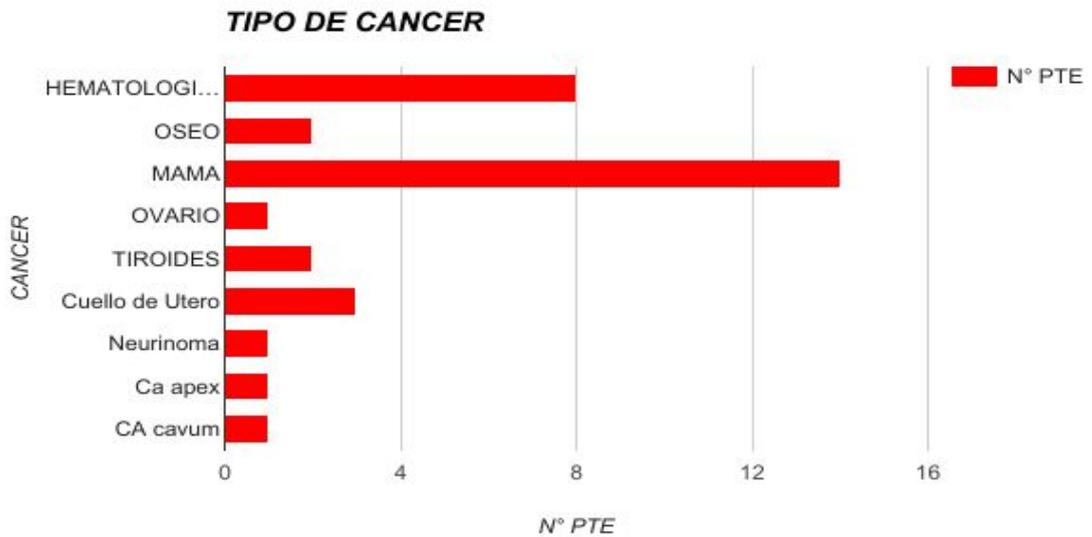
CAUSAS DE PRESERVACION DE FERTILIDAD



Observaciones: Lo que se pudo observar es la tendencia mundial que la mujer opta por esta terapéutica por una razón social en más del 62% de los casos, un paradigma que cambio, ya que antes las causas oncológicas eran las

indicaciones precisas de dicha práctica, y actualmente se puede observar como ocupa el 2º lugar, sin disminuir su frecuencia.

4) Tipos de neoplasias más frecuentes en marco de preservación de fertilidad.



Observaciones: Como sabemos el cáncer de mama es el más frecuente en la mujer, aparece en una de cada 228 mujeres antes de los 40 años. Este factor, junto al hecho de que muchas mujeres posponen su deseo gestacional, hace que puedan llegar a dicha situación sin haber cumplido su deseo reproductivo (Jemal, 2008). En nuestra institución se pudo observar esta tendencia, ya que el 42% de las pacientes padecen cáncer de mama, seguido de un 24% por leucemias/ linfomas, y en menor frecuencias cánceres de cuello uterino.

5) Resultados del laboratorio de alta complejidad.

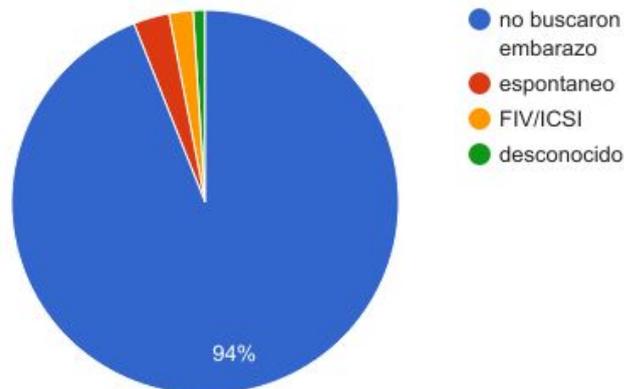
| | | |
|---|------------------------|-----|
| d- Fase del ciclo menstrual | Fase folicular | 105 |
| | Fase lútea | 10 |
| e- Esquema de inducción de ovulación | Estándar | 99 |
| | LTZ + gonadotrofinas | 12 |
| | Antag + gonadotrofinas | 4 |

| | | |
|-----------------------------------|-------------------|-----|
| f- Calidad de los ovocitos | M2 | 933 |
| | M1 | 112 |
| | Profase | 40 |
| | Vesícula germinal | 76 |

Observación: Lo que se pudo observar es que el 86% de las pacientes utilizaron esquemas normatizados del servicio para la inducción de su ovulación, un 91% iniciaron los mismos en fase folicular de sus ciclos menstruales, lográndose en todos los casos, la recuperación de 1237 ovocitos durante este periodo, de los cuales se vitrificaron 1150, siendo MII: 81% MI: 10%, los cuales todos fueron vitrificados con éxito.

6) Resultados de búsqueda de embarazos

RESULTADOS EMBARAZOS



Observaciones: Del total de 115 pacientes, se pudo observar que el 94% (107) no realizan búsqueda de embarazo en la actualidad, del 3% (4) que buscaron espontáneamente, 2 lograron embarazar resultando 1 RN sano y un aborto temprano, las otras 2 pacientes aún no lograron embarazo hasta la actualidad. El 2% (3) de pacientes que llegaron a una FIV, una logró un parto normal con RN sano, otra abortó en el 1º

trimestre y la última re vitrificó óvulos por falta de espermatozoides en la muestra seminal.

DISCUSIÓN

Desde el primer nacimiento humano por medio de la transferencia de embriones en 1978 hasta la fecha, se ha visto una expansión marcada en relación a la Preservación de la fertilidad o maternidad diferida.

El primer nacimiento de un ovocito congelado fue en 1986; sin embargo, no fue hasta la última década en la que la criopreservación de ovocitos tomó una popularidad generalizada. Su aceptación estuvo directamente relacionada con los avances realizados en las técnicas de criopreservación de embriones y ovocitos por la congelación ultra rápida o vitrificación, que ha exhibido tasas de embarazo aumentadas con embriones congelados, pero también aumentó la supervivencia post-descongelación de los ovocitos congelados.¹¹

En nuestro trabajo se pudo observar esta tendencia mundial, relacionada al aumento del número de consultas para preservación de fertilidad, que en nuestro país, podemos decir que coincide con la promulgación de la ley de reproducción asistida desde el año 2014. Actualmente entre el 5-6% de las TRA en nuestra institución.

Esta nueva preferencia a retrasar la maternidad ha ido en aumento en las últimas cinco décadas, desde el 2000 la edad media de un primer parto de las mujeres aumentó 1,4 años hasta los 26,3 años en 2014, tendencia que fue válida para todas las razas¹². Fueron muchas las razones por las que las mujeres elegirían retrasar su maternidad, como ser factores: sociales, la inflexibilidad profesional y las restricciones financieras¹³.

Lo que pudimos observar en nuestra población, es que existe un retraso en la edad de la consulta, siendo el pico entre los 36-39 años, siendo usuarias profesionales, que al momento de la consulta están solteras, y las que no, optan por preservar, ya que no están seguras de encarar un proyecto de familia con su pareja actual. Sin embargo, al momento de la consulta muchas de ellas tienen ya comprometida su reserva ovárica.

Si bien antes la causa que llevaba a preservar fertilidad era la oncológica (siendo el Ca mama aun el 1º de las neoplasias en frecuencia, seguido por los hematológicos), actualmente incrementaron las causas sociales en marco de los nuevos roles que está ocupando la mujer en la sociedad, ya no solo se trata

de mujeres enfermas sino de profesionales que posponen la maternidad para privilegiar desarrollos en otros aspectos de sus vidas.

Algunas encuestas de mujeres que han sido sometidas a programas electivos de preservación de fertilidad, mostró que el 50% de ellas pensaban en volver a utilizar sus ovocitos en el futuro y que también deseaban haberlo hecho en edades más tempranas ¹⁴. En Argentina de a poco se va afianzando esta terapéutica, cada vez hay más consultas y a edades más tempranas, aunque el procedimiento no está cubierto por obras sociales y entonces es restringido para algunas por sus altos costos. Este contexto también se vio reflejado en nuestro grupo de estudio, solo el 10% regresó para realizar un segundo ciclo de estimulación, donde la mayoría de ellas refirieron que sería el último intento ya que no podrían costear un procedimiento más.

Independiente de lo expuesto, sabemos que retrasar la maternidad, independientemente de la edad de ovocitos utilizados para concebir, no eludirá la morbilidad materna asociada con el embarazo en mujeres mayores, incluyendo mayor riesgo de diabetes gestacional, preeclampsia, y la necesidad de parto por cesárea ¹⁵. La capacidad de una mujer para concebir empieza a disminuir a partir de los 35 años, luego se hace más importante a los 38 y a partir de los 40 ya cae en forma abrupta. No solo la reserva ovárica es menor, sino que también va disminuyendo la calidad de los óvulos aumentando de esta manera los riesgos de infertilidad y aborto.

Varios estudios publicados por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) resumieron que "15 ovocitos es el número perfecto" y sugirieron una oportunidad óptima para lograr un embarazo en un ciclo, con el porcentaje que va hasta el 37% cuando se habían recogido 15 ovocitos¹⁶.

Un estudio más grande de Cobo y colaboradores, con resultados comparables mostró el número medio de ovocitos vitrificados era 7,2, que las tasas de embarazo por ovocito descongelado variaron entre 4,5% y 15%, donde la mayoría de las mujeres eran menores de 35 años. La tasa global de embarazo osciló entre 36-61% pero de nuevo la edad de la mujer estaba fuertemente relacionada con una mayor probabilidad para la ampliación de las opciones reproductivas, el estudio encontró que la vitrificación de ovocitos para preservación de la fertilidad electiva era una opción eficiente cuando al menos se recogían 8 a 10 ovocitos en metafase II lográndose un éxito razonable¹⁷.

En nuestra población, observamos que el 86% de las pacientes utilizaron esquemas normatizados del servicio para la inducción de su ovulación, un 91% iniciaron los mismos en fase folicular de sus ciclos menstruales, lográndose en todos los casos, la recuperación de 1237 ovocitos durante este

periodo, de los cuales se vitrificaron 1150, siendo MII: 81% MI: 10%, los cuales todos fueron vitificados con éxito, se calculó la media de recuperación de 6 ovocitos, coincidiendo con lo planteado por Cobo y col, con una buena tasa de embarazos en los tres casos de FIV en los cuales se utilizaron, lográndose el nacimiento de un RN, un aborto temprano y falla de fertilización por factor masculino. Por otro lado 3 mujeres embarazaron espontáneamente logrando 2 RN sanos y solo tuvimos una muerte materna por causa oncológica en toda la población.

Sabemos que mujeres jóvenes no tienen la estabilidad financiera para formar una familia, y pueden no estar dispuestas a apoyar el costo de la congelación de óvulos¹⁸, todavía en la actualidad, las mujeres que optan por congelar sus huevos para indicaciones no médicas tienen un promedio de 38 años, y son por lo general profesionales¹⁹. Esto de alguna manera lo vemos reflejado en el alto porcentaje de mujeres que solo realizaron un único procedimiento (90%) y la mayoría de ellas profesionales.

Es difícil de estimar cuántas mujeres volverán por sus óvulos congelados, ya que esta es una nueva tendencia social y no ha transcurrido suficiente tiempo para evaluar los datos, pero podemos especular diciendo que para las mujeres que congelaron sus ovocitos en las edades más jóvenes, la vitrificación de ovocitos sería lo más rentable que la práctica actual a esperar hasta una edad avanzada y someterse a tratamientos de infertilidad de bajo rendimiento o ineficaces, y para pacientes oncológicas, este tratamiento mejoraría la experiencia de las mismas con los tratamientos oncológicos²⁰.

Concluyendo, podemos decir que con los avances realizados con la vitrificación en las TRA, la demanda de criopreservación de ovocitos para indicaciones no oncológicas ha aumentado dramáticamente llegando a los medios sociales y a la sociedad incrementándose notablemente.

Este cambio social en los estilos de vida de las mujeres las ha llevado a construir nuevas redes sociales y a desarrollar nuevas actividades para generar sus propios espacios personales.

En marco de este nuevo rol de la mujer en el siglo XXI, nuestros resultados deben contribuir a confirmar el enorme impacto que la edad tiene sobre la fertilidad de las mujeres mayores a 37 años, que debemos aumentar la conciencia social en cuanto a la oportunidad de considerar y decidir sobre preservar ovocitos tempranamente, no creando expectativas poco realistas brindando las probabilidades futuras de tener un hijo biológico, es decir, cuanto menor edad tenga la mujer y mayor número de óvulos se vitrifiquen, mayores serán las probabilidades de conseguir un embarazo a edades más avanzada.

BIBLIOGRAFIAS

- 1) Broekmans, F.J., Soules, M.R., and Fauser, B.C. "Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences". *Endocrinol Rev.* 2009; 30: 465–493.
- 2) Wyndham, N., Marin Figueira, P., y Patrizio, P. Un error de percepción persistente: la tecnología de reproducción asistida puede revertir el "reloj biológico edad.". *Steril* . 2012 ; 97 : 1044-47.
- 3) Geraedts, J., Montag, M., Magli, M.C., Repping, S., Handyside, A., Staessen, C. et al. Polar body array CGH for prediction of the status of the corresponding oocyte. Part I. clinical results. *Hum Reprod.* 2011;26: 3173–3180
- 4) Yee S, AbrolK, McDonald, Tonelli, LiuKE. "Abordar las necesidades Oncofertilidad: puntos de vista de los pacientes con cáncer de preservación de la fertilidad femenina", *J Psychosoc Oncol* , 2012, Vol. 30 (Pg. 331-346)
- 5) Cobo A, Garcia-Velasco JA, Coello A, et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 2016; 105:755–764.
- 6) Cobo, A., Kuwayama, M., Perez, S., Ruiz, A., Pellicer, A., and Remohi, J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril.* 2008; 89: 1657–1664

- 7) Cobo, A., Meseguer, M., Remohi, J., and Pellicer, A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod.* 2010; 25: 2239–2246
- 8) Herrero, L., Martínez, M., and Garcia-Velasco, J.A. Current status of human oocyte and embryo cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011; 23: 245–250
- 9) Martinez-Burgos, M., Herrero, L., Megias, D., Salvanes, R., Montoya, M.C., Cobo, A. et al. Vitrification versus slow freezing of oocytes: effects on morphologic appearance, meiotic spindle configuration, and DNA damage. *Fertil Steril.* 2011; 95: 374–377
- 10) Lancuba S, “Nuevos métodos para preservar la fertilidad”. <https://www.clarin.com/salud/preservar-fertilidad>.
- 11) Gunala V, Schatman G, “Oocyte vitrification for elective fertility preservation: the past, present, and future” Volume 29 Number 1 February 2017. www.co-obgyn.com
- 12) Mathews TJ, Hamilton BE. Mean age of mothers is on the rise: United States, 2000–2014. NCHS Data Brief 2016
- 13) Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Smith M, Noyes N. “What do reproductive age women who undergo oocyte cryopreservation think about the process as a means to preserve fertility?” *Fertil Steril* 2013; 100:1343–1349.
- 14) Stoop D, Maes E, Polyzos NP, et al. Does oocyte banking for anticipated gamete exhaustion influence future relational and reproductive choices? A follow-up of bankers and non-bankers. *Hum Reprod* 2015; 30:338–344.
- 15) Edad materna avanzada y riesgo reproductivo. *Rev. méd. Chile* [online]. 2003, vol.131, n.1, pp.55-59.
- 16) Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Asociación entre el número de huevos y nacimiento vivo en el tratamiento de FIV: un análisis de 400 135 ciclos de tratamiento. *Hum Reprod.* 2011; 26: 1768-1774.

- 17)Cobo A, García-Velasco JA. ¿Por qué todas las mujeres deben congelar sus óvulos. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016; 28 : 206-210.
- 18)Mertes, H. and Pennings, G. Elective oocyte cryopreservation: who should pay?. *Hum Reprod.* 2012;27: 9–13
- 19)Stoop, D., Nekkebroeck, J., and Devroey, P. A survey on the intentions and attitudes towards oocyte cryopreservation for non-medical reasons among women of reproductive age. *Hum Reprod.* 2011; 26: 655–661
- 20)Van Loendersloot, L.L., Moolenaar, L.M., Mol, B.W.J., Repping, S., van der Veen, F., and Goddijn, M. Expanding reproductive lifespan: a cost-effectiveness study on oocyte freezing. *Hum Reprod.* 2011; 26: 3054–3060