



# Fertilizar

Dr. Álvaro Monterrosa Castro

29 Años  
1990 - 2019

Pereira | 21 al 23  
2019 | marzo  
Hotel Movich de Pereira

Conflicto de interés: ninguno que declarar



ASOCIACIÓN COLOMBIANA  
DE MENOPAUSIA

25 años

# ¿EXISTE POSIBILIDAD DE REPRODUCCIÓN EN DISFUNCIÓN OVÁRICA PRIMARIA?



Pereira | 21 al 23  
2019 | marzo  
Hotel Movich de Pereira



# **DISFUNCIÓN OVÁRICA PRIMARIA INSUFICIENCIA OVÁRICA TEMPRANA**

- ❖ **Cese del Ciclo Menstrual**
- ❖ **Elevación de las Gonadotropinas Hipofisarias**
- ❖ **Reducción del Estradiol Sérico**
- ❖ **Establecimiento de Menopausia Antes de 40 años**
- ❖ **Frecuencia: 1%**
- ❖ **Importantes Consecuencias: Biológicas, Psicológicas, Deterioro de la Calidad de Vida**

**REDUCCIÓN – FINALIZACIÓN  
DE LA OPCIONES REPRODUCTIVAS  
ESPONTÁNEAS (NATURALES)**





# HAY FERTILIDAD EXPONTÁNEA EN INSUFICIENCIA OVÁRICA TEMPRANA

- ❖ **Sí.....Dramáticamente Limitada**
- ❖ **Oligomenorrea - Amenorrea**
- ❖ **25% Ovulaciones Espontáneas Ocasionales**
- ❖ **5% Posibilidades de Embarazos**
- ❖ **Menos del 5% de Bebé Nacido en Casa**

**Estudio Francés: 358 mujeres con IOT**  
**86 (24%) se Reinstaló Espontánea la Función Ovárica**  
**El 88% de ellas dentro del primer año de diagnóstico**  
**Se producen 21 embarazos (16 nacidos – 5 abortos)**  
**Factores asociados: Historia Familiar IOT,**  
**Amenorrea Secundaria, Folículos en Ultrasonido,**  
**Estradiol, Inhibina B: significativamente predictivos**  
• **Si no hay deseo de embarazo: Anticoncepción**



# DISFUNCIÓN OVÁRICA PRIMARIA INSUFICIENCIA OVÁRICA TEMPRANA

- ❖ Multifactorial
  - ❖ Genética
  - ❖ Infecciosa
  - ❖ Autoinmune
  - ❖ Ambiental
  - ❖ Desconocida
- ❖ Colateral – Inducida – Iatrogénica

**Cuadro Clínico – Endocrinológico**  
**Deterioro Folicular ovárico**  
**¿ Se Puede Revertir Ese Daño Folicular?**



# **ENFOQUE TERAPÉUTICO DE LA PACIENTE INSUFICIENCIA OVÁRICA TEMPRANA**

- ❖ **Suficiente Información – Concientización**
- ❖ **Explicar Sobre la Potencial Situación Causal**
- ❖ **Adecuada Administración Terapia Hormonal**
- ❖ **Informar sobre el Impacto en Reproducción**
- ❖ **No Existe Terapia Aprobada para Restablecer la Actividad Ovárica Folicular**
- ❖ **Reproducción Asistida: Óvulos Donados**
- ❖ **Reproducción Asistida: Embrión Donado**
- ❖ **“Child-Free Living” (Explorarlo)**
- ❖ **Experimental - Adopción – Subrogada**

**ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian Insufficiency. Hum Reprod. 2016 May;31(5):926-37**



- ❖ 1984: Ovulo Donado en IOP
- ❖ Primera Línea Tratamiento – Dimensionar Impacto
- ❖ Alta Eficacia. Tasa Embarazo por Ciclo: 40%  
Tasa Embarazo por Cuatro Ciclos: 70%

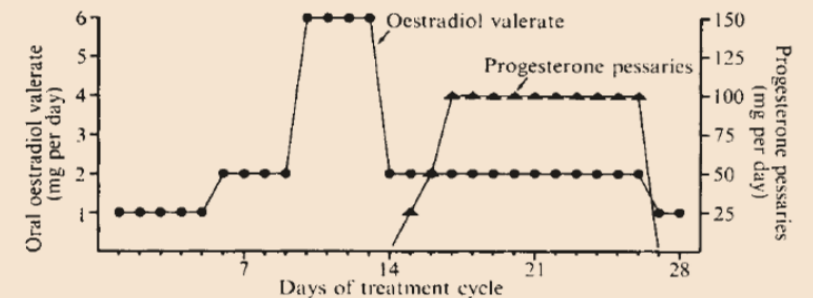


### The establishment and maintenance of pregnancy using *in vitro* fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure

Peter Lutjen, Alan Trounson, John Leeton, Jock Findlay\*, Carl Wood & Peter Renou

Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Queen Victoria Medical Centre and \*Medical Research Centre, Prince Henry's Hospital, Melbourne, Australia 3000

Ovarian steroid replacement therapy in the ovariectomized ewe, given in the correct sequence to mimic endogenous steroid changes in the normal ovulatory cycle, allows the development of embryos transferred *in utero*<sup>1-3</sup>. A similar type of sequential therapy was designed for steroid replacement in women with primary ovarian failure. This produces the histological changes in uterine endometrial morphology and plasma oestradiol and progesterone similar to those observed in the normal ovulatory cycle<sup>4,5</sup>. We now report that in one of these women a donated oocyte<sup>6</sup>, fertilized by her husband's spermatozoa<sup>7</sup> and cultured to the two-cell stage *in vitro*, was transferred *in utero*, resulting in a normal pregnancy and the delivery of a healthy child. Oestrogen therapy was withdrawn at 12 weeks and progesterone at 19 weeks gestation. This technique allows the treatment of human infertility due to primary ovarian failure.



**Fig. 1** Dose regime for the cycle replacement of oestrogen and progesterone. Oestradiol valerate was taken orally at 24-h intervals, at doses of 1 and 2 mg per day (days 1-9 and 14-28) or at 8-h intervals at a dose of 6 mg per day (days 10-13). Progesterone was administered as a single 25 or 50 mg intravaginal pessary once a day (days 15-16) or two pessaries introduced separately at 12-h intervals (days 17-26).

of age revealed marked ovarian atrophy and complete absence of follicular development. An ovarian biopsy showed an absence of primordial follicles. At 25 years of age the patient commenced ovarian steroid replacement with the intention of receiving a donated embryo.

The regimen of ovarian steroid replacement with oral oestradiol valerate (Progynova, Schering) and intravaginal progesterone pessaries is given in Fig. 1. The treatment was

Año	Edad	Evaluación Clínica
2007	22	<p><b>Amenorreas repetidas desde 14 años. Diversos tratamientos. FSH: 80. LH: 44. Estradiol: 15. TSH: normal. Útero y Ovarios reducidos de Tamaño. Cariotipo Normal. Laparoscopia: ovarios amarillos, atróficos. Diagnóstico: Insuficiencia ovárica temprana. Tratamiento con Valerato de estradiol más Medroxiprogesterona cíclica. Consejería – Aspectos futuros entre ellos reproducción</b></p>
2008	23	<p><b>Seguimiento al tratamiento. Recomendaciones para consulta periódica. Venir al tener vida marital estable</b></p>
2011	26	<p><b>Inicio de actividad sexual. Se explica a la pareja los aspectos referentes a su condición biológica. La necesidad de seguir la terapia hormonal. Opciones reproductivas y regresar al desea embarazos. Pareja no estable.</b></p>



**Identidad de la Paciente Reservada**



Año	Edad	Evaluación Clínica
2015	30	<p><b>Pareja y convivencia estable. Deseo de Embarazo. Tienen claridad de las opciones reproductivas. Apoyo de pareja. Están de acuerdo con FIV-ET + ovo donación anónima</b></p> <p><b>Revaloración de la paciente: normal</b></p> <p><b>Estudios del compañero: normal</b></p> <p><b>Ingres a programa de Ovo donación convenio FERTILIZAR–INSER (Medellín)</b></p> <p><b>Donante: inducción ovulación y aporta seis óvulos maduros, se realiza fertilización in-vitro y se obtienen seis embriones</b></p> <p><b>Receptora: protocolo para preparación del endometrio, útero de tamaño normal, adecuada respuesta, estradiol: 486</b></p> <p><b>Trasferencia de dos embriones</b></p> <p><b>Congelación de 4 embriones</b></p> <p><b>Soporte hormonal</b></p>



**Identidad de la Pareja  
Reservada**

Año	Edad	Evaluación Clínica
2015	30	<b>Embarazo Gemelar            Biamniótico - Bicorial            Evolución satisfactoria</b>
2016	31	<b>Parto de término            cesárea            Nacidos normales</b>
2019		<b>Paciente 34 años            Recibe Terapia Hormonal            Anticonceptivos Orales            Combinados            Niños Tres años            Crecimiento y desarrollo            satisfactorio</b>



**Identidad de los recién nacidos  
 Reservada**



## GENOMA FETAL ALOGENICO A LA MADRE

Mayor Hipertensión inducida por Embarazo

Mayor Patología Placentaria

Sin impacto en el Feto

Sin impacto en Recién Nacido

## DISIMILITUD INMUNOLÓGICA

Van Der Hoom. Human Reprod. 2010; 16(6): 704-712

## EMBARAZO OVULO DONADO FRENTE A EMBARAZO EXPONTÁNEO

Hipertensión Arterial

aOR: 2.84 [IC95%: 1.04-7.81]

Oligoamnios

aOR: 12.7 [IC95% 1.24- 130.9]

Hemorragia Postparto

aOR: 7.1 [IC95% 2.0 – 24.9]

Retención Placentaria

AOR: 6.7 [IC95% 1.5 – 28.4]

Elenis E. BMC Pregnancy and Childbirth. 2015: 15:247





# DISFUNCIÓN OVÁRICA PRIMARIA INSUFICIENCIA OVÁRICA TEMPRANA

## Activación In-vitro de Folículos Inactivos (IVA)

- ❖ Retiro laparoscópico de los ovarios - Disección
- ❖ Conservación de cubo de corteza ovárica
- ❖ Criopreservación para posterior Activación
- ❖ Activación de Tejido ovárico en Fresco
- ❖ Incubados por dos días (PTEN) y (PI3-Kinasa)
- ❖ Trasplante pélvico (serosa tubárica)
- ❖ Protocolo de inducción de ovulación, corto o largo para obtener folículos y aspirar ovocitos

**Terapéutica Experimental**

Li J, et al. Activation of dormant ovarian follicles to generate mature eggs.

Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:10280 –10284

Kawamura K, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of

ovarian follicles for infertility treatment. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110:17474 –17479

# DISFUNCIÓN OVÁRICA PRIMARIA INSUFICIENCIA OVÁRICA TEMPRANA Activación In-vitro de Folículos Inactivos (IVA)

Human Reproduction, Vol.30, No.3 pp. 608–615, 2015  
Advanced Access publication on January 6, 2015 doi:10.1093/humrep/deu353

human reproduction ORIGINAL ARTICLE *Infert*

## Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency

Nao Suzuki<sup>1</sup>, Nobuhito Yoshida<sup>1</sup>,  
Midori Tamura<sup>1</sup>, Shu Hashimoto<sup>1</sup>,  
Kazuhiro Kawamura<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa 216-8511, Japan <sup>2</sup>IVF Namba Clinic, Osaka, Japan

\*Correspondence address. E-mail: kazuhironanami@gmail.com

Submitted on July 29, 2014; resubmitted on November 4, 2014; accepted on December 8, 2014

ORIGINAL ARTICLE

## In Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary ovarian insufficiency Patients

Jun Zhai<sup>1+</sup>, Guidong Yao<sup>1+</sup>, Fangli Dong<sup>1+</sup>, Zhiqin Bu<sup>1+</sup>, Yuan Cheng<sup>2</sup>, Yorino Sato<sup>3</sup>, Linli Hu<sup>1</sup>, Yingying Zhang<sup>1</sup>, Jingyuan Wang<sup>1</sup>, Shanjun Dai<sup>1</sup>, Jing Li<sup>1</sup>, Jing Sun<sup>1</sup>, Aaron J. Hsueh<sup>2</sup>, Kazuhiro Kawamura<sup>3</sup>, Yingpu Sun<sup>1,2</sup>

1. Reproductive Medical Centre, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa, Japan.

**CONTEXT:** Recently, two Primary ovarian insufficiency (POI) patients delivered healthy babies after IVA (In Vitro Activation) treatment followed by auto-transplantation of frozen-thawed ovarian tissues.

**OBJECTIVE:** To report the first case of live birth after IVA treatment following fresh ovarian tissue grafting in POI patients, together with monitoring of follicle development and serum hormonal changes.

**Suzuki N. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. Human Reprod. 2015;30:608–615.**  
**Zhai, J. In Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary Ovarian Insufficiency Patients. JCEM. 2016;101(11):4405–4412**

¿EXISTE POSIBILIDAD DE  
PRESERVAR LA FERTILIDAD  
ANTES DE LA  
DISFUNCIÓN  
OVÁRICA PRIMARIA?







# **DISFUNCIÓN OVÁRICA PRIMARIA INSUFICIENCIA OVÁRICA TEMPRANA**

**Colateral – Inducida – Iatrogénica**

- ❖ **Aporta Importante Número de Casos**
- ❖ **Asiste a la Paciente Antes del Evento Causante**
- ❖ **El Manejo de Diversas Patologías Oncológicas**
- ❖ **Radioterapia – Quimioterapia – Cirugía Pélvica**
- ❖ **Los Tratamientos Oncológicos generan Importante Impacto Negativo en la Fertilidad**

**Prevención de la Pérdida Reproductiva  
de la Insuficiencia Ovárica  
Preservación de la Fertilidad**

**Algarroba G. Best Practice & Research Clinical  
Obstetrics and Gynaecology. 2018; 48: 147-157**

# **INSUFICIENCIA OVÁRICA TEMPRANA**

## **Análogos de la GnRH**

### **Leuprolide – Gonadorelina – Triptorelina**

- ❖ **Administración de Deposito**
- ❖ **Administrar antes de la quimioterapia**
- ❖ **Suprimen Función Ovárica - Reversible**
- ❖ **Reducen Estradiol – Elevan Gonadotropinas**
- ❖ **Hipofisectomia Médica Reversible**
- ❖ **De Rápida Instalación (Flare-up – Blocking up)**
- ❖ **Utilización Hasta 6 Meses**
- ❖ **Síntomas Vasomotores – Reducción Masa Ósea**

**Fertility Preservation for Patients with  
Cancer: American Society of Clinical Oncology  
Clinical Practice Guideline Update**

**Loren AW, American Society of Clinical Oncology Clinical  
Practice Guideline Update. J. Clin. Oncol. 2013. 31, 2500–2510**



# INSUFICIENCIA OVÁRICA TEMPRANA

## Análogos de la GnRH

- ❖ **OR: 0.43 [IC95%: 0.22–0.84; p = 0.013**
- ❖ **22% en Tratadas y 37% en no Tratadas**
- ❖ **Mejor Protección Cáncer de Seno y ovario pero no en Linfoma.**

**Resultados Conflictivos y Controversiales**

**Del Mastro L. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer Treat. Rev. 2014; 40:675–683**



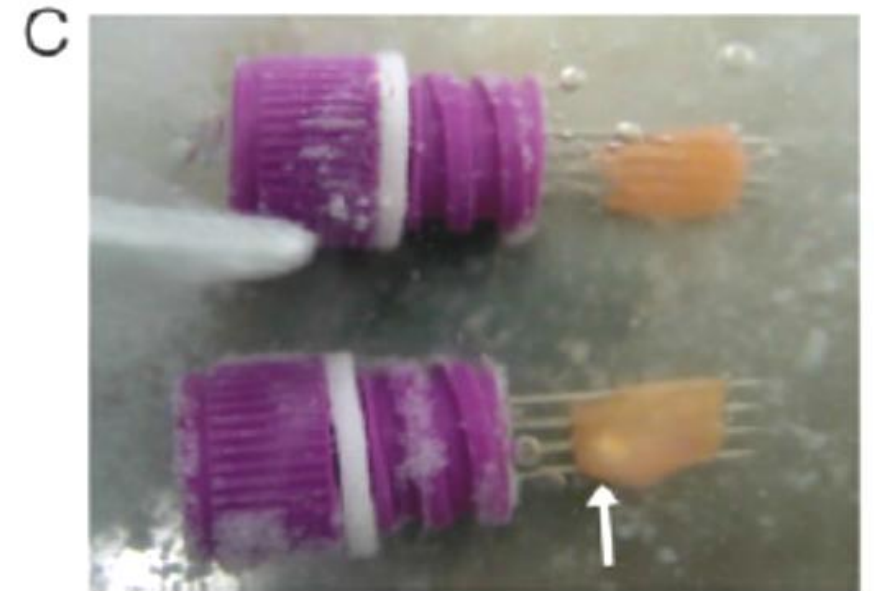
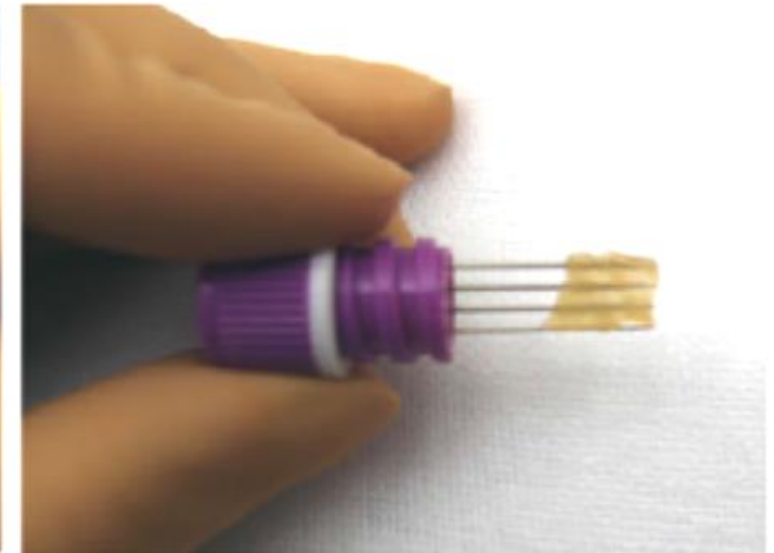
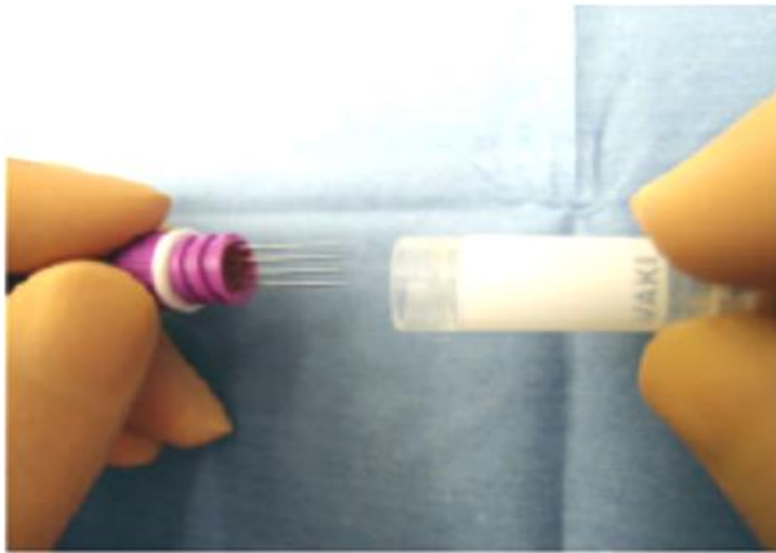
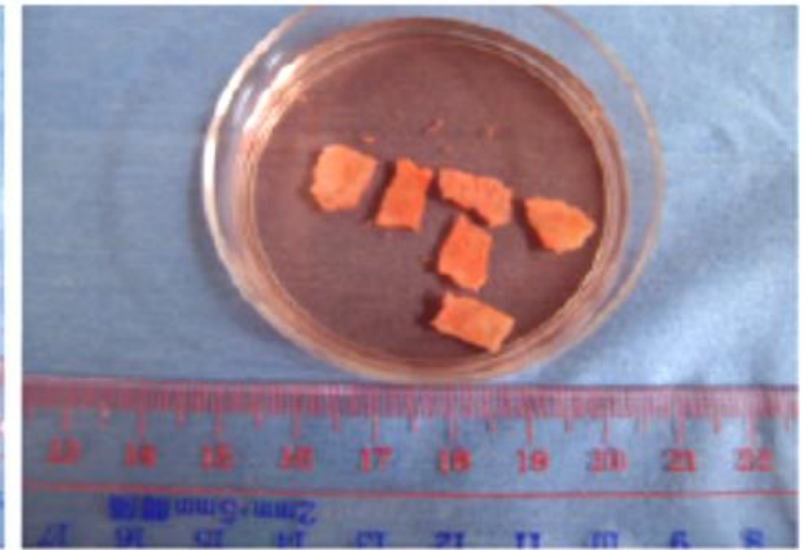
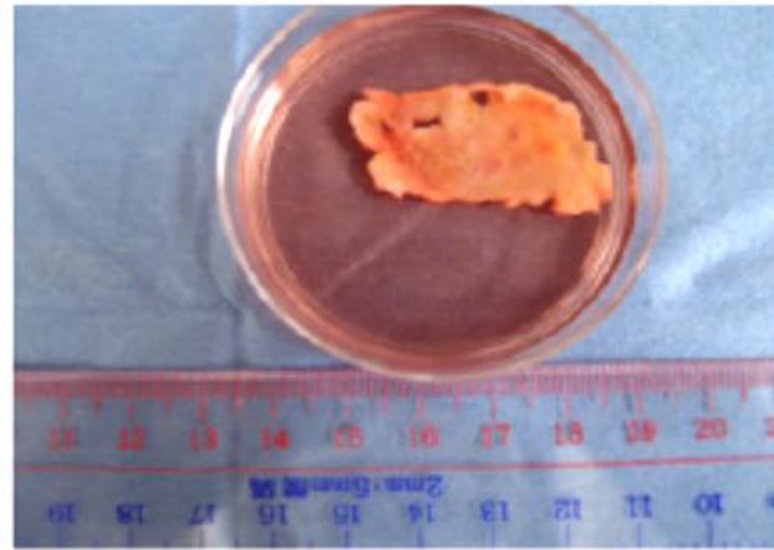


# **INSUFICIENCIA OVÁRICA TEMPRANA**

- ❖ **Criopreservación Ovocitos, Embriones**
- ❖ **Criopreservación de Tejido Ovárico**
- ❖ **Trasplante Ortotópico – Heterotópico**
- ❖ **Abundantes publicaciones – Experimental**
- ❖ **2004: Donnez: Primer nacimiento**
- ❖ **2016: 74 pacientes con trasplantes Ortotópico en 16 Centro de Europa  
21 Embarazos - 17 nacimientos**

**Presencia de Tejido Ovárico Funcional Más Allá de  
Un Año de Trasplante  
Tasa de Nacido Vivo: 23%**

**Van der Ven, H. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. Human Reproduction. 2016;31(9):2031–2041**



**Suzuki N. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. Human Reprod. 2015;30:608–615.**



# **FACTORES PARA PRESERVACION DE FERTILIDAD**

- ❖ **Tipos Cáncer y lo avanzado**
- ❖ **Tasas globales de Supervivencia**
- ❖ **Modo Tratamiento**
- ❖ **Fármacos – Esquemas**
- ❖ **Acción Gonadotóxica**
- ❖ **Urgencia Tratamiento**
- ❖ **Edad Paciente – Adolescente -Pareja**
- ❖ **Barreras Institucionales - Culturales**
- ❖ **Personales - Desconocimiento**
- ❖ **Consideraciones éticas**

**ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian  
Insufficiency. Hum Reprod. 2016 May;31(5):926-37**



***“La Fertilidad en el Cáncer Infantil es un Problema a Largo Plazo Influenciado por las Decisiones que se Toman en un Corto Plazo”***

Taylor J, Ott M.  
Fertility Preservation  
after a Cancer Diagnosis: A Systematic Review of  
Adolescents', Parents', and Providers' Perspectives,  
Experiences,  
and Preferences. Journal of Pediatric  
and Adolescent Gynecology.  
2016;29(6):585-598.

**Mujeres**  
hay situaciones que  
obligan a que tus ovarios  
sean apagados



**Fertilizar**  
Dr. Alvaro Monterrosa Castro 29 Años  
1990 - 2019

**te apoya**  
*Programa Onco-Fertilizar*

**Si desea obtener copia de la presentación,  
puede solicitar a:  
[alvaromonterrosa@gmail.com](mailto:alvaromonterrosa@gmail.com)**