

Criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes con procesos oncológicos o no oncológicos

Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer or benign diseases to fertility preservation

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



AXENCIA GALEGA
DE COÑECIMENTO
EN SAÚDE

Criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes con procesos oncológicos o no oncológicos

Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer or benign diseases to fertility preservation

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



PAZ VALIÑAS, LUCINDA

Criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes con procesos oncológicos o no oncológicos / Lucinda Paz Valiñas, ... [et al.]. — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2023.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-23-114-0

Depósito Legal: C 1646-2023

1. Criopreservación. 2. Trasplante de tejidos. 3. Ovario. 4. Preservación de la Fertilidad. I. Maceira Rozas, María del Carmen II. Casal Acción, Beatriz III. Mejuto Martí, Teresa IV. España. Ministerio de Sanidad. V. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Edición: 2023

Edita: Ministerio de Sanidad.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-23-114-0

Depósito legal: C 1646-2023

Contacto: Avalia_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 26 de mayo de 2021.

Para citar este informe:

Paz Valiñas L, Maceira Rozas MC, Casal Acción B, Mejuto Martí T. Criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes con procesos oncológicos o no oncológicos. Madrid: Ministerio de Sanidad. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico; Avalia-t; 2023.



Índice

Lista de abreviaturas	8
Lista de tablas	10
Lista de figuras	11
Resumen	12
Summary	17
Justificación	22
1. Introducción	24
1.1. Descripción del problema de salud	24
1.1.1. Problema de salud diana	24
1.1.2. Factores de riesgo de la enfermedad o problema de salud	25
1.1.3. Manejo actual del problema de infertilidad asociada a tratamiento gonadotóxico	27
1.1.4. Población diana	29
1.2. Descripción y características técnicas de la CTO	30
1.2.1. Características de la tecnología	31
1.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones	37
1.2.3. Utilización	38
1.2.4. Requerimientos de la técnica	39
1.2.5. Financiación de la tecnología	40
2. Alcance y objetivo	44
2.1. Objetivos principales	44
2.2. Objetivos secundarios	44
3. Método	45
3.1. Metodología de elaboración del informe	45
3.1.1. Pregunta de investigación	45
3.1.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica	45
3.1.3. Criterio de selección de estudios	47
3.1.4. Síntesis de la evidencia	47
3.1.5. Valoración de la evidencia	47
3.2. Extensión del uso de la tecnología en España	48
3.2.1. Identificación de centros que realizan el procedimiento	48
3.2.2. Elaboración de una encuesta semiestructurada	48
3.2.3. Difusión de la encuesta	49

4. Resultados	50
4.1. Descripción de la evidencia disponible	50
4.1.1. Resultados de la búsqueda	50
4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados	52
4.2. Seguridad del procedimiento de criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico	62
4.2.1. Complicaciones y efectos adversos directamente relacionados con la intervención	62
4.2.2. Procesos oncológicos relacionados con la reintroducción de células malignas	64
4.2.3. Nacidos vivos con anomalías congénitas después del procedimiento de CTO y TTO	64
4.2.4. Procesos oncológicos en enfermedades hormono-sensibles que se vean alteradas en el embarazo	64
4.2.5. Embarazos interrumpidos/abortos tras CTO y TTO	65
4.2.6. Población más susceptible a presentar eventos adversos tras CTO y TTO	66
4.2.7. Seguridad de la tecnología en relación al comparador	67
4.3. Efectividad clínica de la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico	67
4.3.1. Tasas de nacidos vivos tras preservar la fertilidad mediante CTO y TTO	67
4.3.2. Calidad de vida relacionada con la salud	69
4.3.3. Restauración de la función ovárica en las pacientes sometidas a CTO y TTO	69
4.3.4. Inducción de la pubertad en niñas y adolescentes tras CTO y TTO	70
4.4. Recomendaciones de la GPC ESHRE sobre la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico	70
4.5. Estudios en marcha	71
5. Consideraciones de implementación	73
5.1. Aspectos económicos	73
5.1.1. Estimación del impacto presupuestario	73
5.1.2. Eficiencia de la tecnología	73
5.2. Aspectos organizativos	76
5.2.1. Descripción de los aspectos organizativos	76
5.2.2. Implementación de la técnica de CTO en España	78
6. Aspectos éticos y legales	82
6.1. Aspectos éticos	82
6.2. Aspectos legales	83
6.2.1. Descripción aspectos legales	83
6.3. Perspectiva de la paciente sobre la CTO	85
7. Discusión	90
7.1. Discusión de la metodología	90
7.2. Discusión de los estudios incluidos	91
7.3. Discusión de los resultados de seguridad	92

7.4. Discusión de los resultados de efectividad	95
7.5. Discusión de los aspectos económicos y organizativos.	97
7.6. Discusión de los aspectos éticos, legales y perspectiva de las pacientes	98
8. Conclusiones	101
Autoría	104
Autoría	104
Declaración de intereses.	104
Secretaría	104
Revisión externa.	104
Agradecimientos	105
Referencias bibliográficas	106
Anexos	116
Anexo A. Estrategia de búsqueda.	116
Anexo B. Tablas de evidencia	121
Anexo C. Valoración del riesgo de sesgo	139
Anexo D. Perfiles de evidencia GRADE.	151
Anexo E. Encuesta. Nivel de utilización del procedimiento de criopreservación de tejido ovárico y posterior autotrasplante en las diferentes CC.AA.	153
Anexo F. Artículos excluidos	156
Anexo G. Recomendaciones por consenso para la CTO y el TTO para la mayor parte de las condiciones susceptibles a CTO.	158
Anexo H. Recomendaciones realizada por la GPC de la ESHRE	159
Anexo I. Estudios en marcha	160

Lista de abreviaturas

ACE:	análisis coste-efectividad
ACP:	agentes crioprotectores
AEBT:	Asociación Española de Bancos de Tejidos
AGREE II:	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
AMSTAR-2:	<i>A Measurement Tool to Assess Reviews-2</i>
ASCO:	Sociedad Americana de Oncología Clínica
ASRM:	Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (en inglés: <i>American Society for Reproductive Medicine</i>)
CC. AA.:	Comunidades Autónomas
CLIA:	Mejoramiento de Laboratorio Clínico
CNRHA:	Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida
CO:	Criopreservación de ovocitos
CTO:	criopreservación de tejido ovárico
CTT:	Comité Técnico de Tejidos
ECA:	ensayo clínico aleatorizado
EE. UU.:	Estados Unidos
ESHRE:	Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (en inglés: <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>)
EUTCD:	Directivas Europeas aplicables a las actividades con tejidos y células
FDA:	Administración Federal de Medicamentos (en inglés: <i>Food and Drug Administration</i>)
FSH:	hormona folículo estimulante
GDG:	<i>Guideline Development Group</i>
GnRH:	hormona liberadora de gonadotropina
GPC:	guía de práctica clínica
HAM:	hormona antimülleriana
HR:	hazard ratio (cociente de riesgo)
IC:	intervalo de confianza
ICER:	<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>

ICSI:	inyección intracitoplasmática de espermatozoides (<i>en inglés: intracytoplasmic sperm injection</i>)
IHE:	<i>Institute of Health Economics</i>
IOP:	insuficiencia ovárica prematura
LH:	hormona luteinizante
LRHA:	Ley de Reproducción Humana Asistida
MIV:	maduración in vitro
OMS:	Organización Mundial de la Salud
ONT:	Organización Nacional de Trasplantes
PCR:	reacción en cadena de la polimerasa
PF:	preservación de la fertilidad
PICOD:	pacientes, intervención, comparación, resultados/outcomes y diseño del estudio
RedETS:	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RR:	riesgo relativo
SEF:	Sociedad Española de Fertilidad
SIG:	<i>Special Interest Group</i>
SNS:	Sistema Nacional de Salud
TNV:	tasa de nacidos vivos
TRA:	técnicas de reproducción asistida
TTO:	trasplante de tejido ovárico
USD:	dólares EE. UU.
VO:	vitrificación de ovocitos

Lista de tablas

Tabla 1.	Principales indicaciones para la preservación de la fertilidad.	24
Tabla 2.	Riesgo de gonadotoxicidad inducida por el tratamiento en pacientes con cáncer asociado a las principales terapias gonadotóxicas sistémicas	26
Tabla 3.	Opciones de preservación de la fertilidad para pacientes con cáncer (por país) e información sobre los costes para los pacientes (información actualizada en 2020)	41
Tabla 4.	Opciones de preservación de la fertilidad para pacientes con enfermedades benignas (por país) e información sobre los costes para los pacientes (información actualizada en 2020)	42
Tabla 5.	Pregunta de investigación en formato PICOD.	45
Tabla 6.	Datos del formulario de extracción de datos.	47
Tabla 7.	Resultados de la herramienta AGREE	53
Tabla 8.	Características de los estudios incluidos en la GPC de la ESHRE.	54
Tabla 9.	Características de los pacientes de los estudios primarios que actualizan en la GPC de la ESHRE.	58
Tabla 10.	Características del procedimiento de los estudios primarios que actualizan la GPC de la ESHRE.	60
Tabla 11.	Efectos adversos indicados en los estudios	63
Tabla 12.	Abortos/embarazos interrumpidos	66
Tabla 13.	Tasa de recién nacidos vivos	68
Tabla 14.	Tasa de nacidos vivos en función de presentar factores de infertilidad y de emplear o no técnicas de reproducción asistida (TRA)	68
Tabla 15.	Tasa de recuperación de la función ovárica	70
Tabla 16.	Recomendaciones de la GPC ESHRE sobre la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico.	71
Tabla 17.	Costes de los diferentes procedimientos empleados en la CTO.	73
Tabla 18.	ICER en función de la tasa de utilización	74
Tabla 19.	Parámetros clínicos clave empleados en el análisis.	75
Tabla 20.	Costes de las alternativas empleadas para la preservación de la fertilidad	75
Tabla 21.	Coste-efectividad criopreservación tejido ovárico vs criopreservación ovocitos	76
Tabla 22.	Centros consultados y que respondieron a la encuesta	78
Tabla 23.	Resultados de la encuesta enviada a los centros consultados	80
Tabla 24.	Características de los estudios incluidos en la revisión de Khattak et al.	87
Tabla 25.	Información para pacientes. Recomendaciones de GPC de la ESHRE (1)	89

Lista de figuras

Figura 1.	Opciones de tratamiento para la preservación de la fertilidad en mujeres	29
Figura 2.	Registro de centros autorizados para extracción, procesamiento e implante de tejido ovárico	38
Figura 3.	Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica para estudios de efectividad y seguridad.	50
Figura 4.	Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica para estudios en paciente prepuberales entre 2012-2019.	52

Resumen

Introducción: el aumento de la tasa de supervivencia en las pacientes con cáncer, y otras patologías no oncológicas, como consecuencia de las mejoras en el diagnóstico y tratamiento, ha posibilitado la opción de poder tener descendencia en el futuro, sobre todo en pacientes jóvenes y en edad fértil gracias a los recientes avances en el campo de la preservación de la fertilidad (PF). Este se ha visto impulsado por el desarrollo de nuevas tecnologías que permiten la vitrificación de ovocitos y la criopreservación de tejido ovárico (CTO) para autoinjertos posteriores, lo que nos sitúa en un contexto prometedor para todas aquellas pacientes que quieran preservar su capacidad reproductiva. Concretamente, la CTO permite la preservación de un número potencialmente grande de folículos primordiales brindando la posibilidad no solo de restaurar la fertilidad de forma espontánea, sino también la función endocrina tras el trasplante. Además, la extracción del tejido ovárico no requiere estimulación ovárica, lo que evita retrasos importantes en el inicio del tratamiento contra el cáncer, siendo la única opción para preservar la fertilidad en niñas prepuberales que no son candidatas a la estimulación ovárica. Otra ventaja asociada a la CTO es su factibilidad para ser realizada en un plazo breve tanto en pacientes pospuberales como prepuberales y no requiere ningún tratamiento farmacológico previo.

Objetivos: evaluar la efectividad y seguridad clínica de la CTO y autotrasplante de tejido ovárico (TTO) en mujeres adultas y niñas pre y pospúberes que requieran preservar PF en procesos oncológicos y no oncológicos asociados a la disminución de la reserva ovárica.

Métodos: se realizó una revisión sistemática (RS) a través de la búsqueda de la literatura en mayo de 2022 (actualización en diciembre 2022) en las principales bases biomédicas (Medline, Embase), y en bases especializadas en RS e informes de evaluación de tecnologías sanitarias, tales como INAHTA *database* o la *Cochrane Library*.

Resultados: para la realización de este informe se incluyeron un total de 19 publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión: la guía de práctica clínica (GPC) sobre la “Preservación de la fertilidad femenina” realizada por *European Society of Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) en el año 2020, que fue actualizada con 14 serie de casos, una RS en prepuberales, 2 estudios de coste efectividad, y una RS sobre la perspectiva de pacientes. Debido a las características del procedimiento, la evidencia se sustenta en series de casos con su inherente riesgo de sesgo y baja calidad metodológica.

- La seguridad de esta técnica fue evaluada a través de las siguientes variables de resultado
 - Complicaciones y efectos adversos directamente relacionados con la intervención quirúrgica. Tanto en población pre como pospuberal, se reportaron pocas complicaciones importantes o graves relacionadas con la extracción del tejido y su posterior autotrasplante, con poco sangrado, aunque se ha referenciado dolor en la zona de incisión tras la laparoscopia.

- Reintroducción de células malignas. No parece existir riesgo de reintroducción de células malignas en el proceso de TTO, aunque los riesgos dependen mucho del tipo y estadio del cáncer. Por ello, debe evaluarse este riesgo utilizando técnicas adecuadas en todas las supervivientes de cáncer antes del trasplante de tejido ovárico.
- Nacidos vivos con anomalías congénitas y riesgo para la descendencia. No se ha notificado riesgo adicional de anomalías congénitas o trastornos genéticos después de la TTO, con una tasa del 1.2% aproximadamente, lo que es comparable a la tasa de malformaciones importantes que se producen en la población general.
- Embarazos interrumpidos/abortos tras CTO y TTO. La tasa de abortos naturales varió ampliamente, con medias entre el 27% y el 33% con rangos entre el 4% y el 60%. Solo un estudio reportó los abortos inducidos, con un porcentaje del 9%. El único estudio comparativo entre CTO y vitrificación de ovocitos encontró una tasa de abortos espontáneos del 28.6% y del 20% respectivamente.
- La efectividad de esta técnica fue evaluada a través de las siguientes variables de resultado
 - Tasa nacidos vivos. La tasa de nacidos vivos reportados por los estudios es satisfactoria, con tasas entre el 26% y el 38%, pero con porcentajes muy amplios entre el 0% y 67%, que puede deberse a la elevada heterogeneidad de los estudios publicados en cuanto a los criterios de selección de pacientes (condiciones con peor pronóstico en el desarrollo de insuficiencia ovárica prematura, etc.), edad de las pacientes, exposición al tratamiento gonadotóxico antes de la CTO, reserva ovárica o de si se emplean o no técnicas de reproducción asistida (TRA).
 - Restauración de la función ovárica e inducción de la pubertad. Se observaron altas tasas de restauración de la función ovárica, con valores que superan el 68%, pudiendo llegar hasta el 94-100% de éxito según algunos de los estudios, incluida la población prepuberal.
- Coste-efectividad. La CTO es más efectiva frente a la alternativa de no realizar el procedimiento, pero con un elevado coste por nacido vivo, con una razón coste-incremental (ICER) de 887 254 € y 95 919 € para tasas del 5% y 60% respectivamente. Frente a la criopreservación de ovocitos (CO), el coste estimado para la CO fue de 16 588 \$ y para la CTO de 10 032 \$, con un 1.56% de nacidos vivos después de CO, y un 1.0% después de CTO. La CO fue más costosa pero más eficaz que la CTO, con una ICER de 1 163 954 \$ por nacido vivo. En ambos casos el ICER va a descender a medida que aumenta la tasa de utilización del procedimiento.
- Nivel organizativo. Los centros que realicen el procedimiento deberán estar acreditados para este fin, contando con instalaciones, personal y procesos estandarizados y programas de calidad. Además, deberían participar en registros

tanto a nivel autonómico como nacional para poder hacer un seguimiento de la actividad y de los resultados. Los estudios destacan la elevada relevancia de la curva de experiencia del centro de trasplante. El cirujano debe adquirir las habilidades necesarias y el laboratorio requiere una competencia específica que no está fácilmente disponible en los laboratorios de TRA, incluyendo el equipo y los procedimientos específicos estándar (manipulación, criopreservación, transporte, etc.).

- **Perspectiva de la paciente.** Las mujeres que se han sometido a este procedimiento han descrito sus experiencias como emotivas, que requieren la toma de decisiones urgentes. En muchos casos se sienten desinformadas en relación con las opciones que pueden tener en cuanto a preservar su fertilidad, siendo importante la implementación de protocolos dirigidos a asesorar, tanto en la ayuda en la toma de decisiones sobre el tratamiento de fertilidad, como en el apoyo a las pacientes con la angustia emocional asociada a la posible pérdida de fertilidad tanto en el momento del diagnóstico de cáncer, como a largo plazo.

Conclusiones

- La CTO y TTO es la única opción para preservar la fertilidad en niñas prepuberales.
- La técnica se realiza principalmente por laparoscopia y el protocolo de congelación lenta está bien establecido y se considera el procedimiento estándar.
- Los resultados sobre la seguridad y efectividad del procedimiento de criopreservación y posterior autotrasplante de tejido ovárico en población prepuberal y pospuberal con condiciones oncológicas, o no malignas, proceden de series de casos que implican un diseño metodológico con un riesgo de sesgo moderado-alto y una calidad de la evidencia baja-muy baja.
- **Seguridad del procedimiento**
 - Población pospuberal y adulta
 - › El procedimiento podría considerarse seguro, sin complicaciones importantes. No obstante, se trata de una intervención quirúrgica con sus eventos adversos inherentes como infecciones posoperatorias o posibles complicaciones anestésicas. Calidad de la evidencia GRADE baja.
 - › La evidencia sugiere que el riesgo de reintroducción de células malignas es baja, pero depende del tipo de cáncer. Calidad de la evidencia GRADE baja
 - › La evidencia sugiere que no existe un mayor riesgo de anomalías congénitas para los niños nacidos tras este procedimiento. Calidad de la evidencia GRADE baja.

Aunque, actualmente, la CTO y el TTO es un procedimiento empleado en un mayor número de pacientes y países, sus resultados deben ser tomados con cautela.

- **Coste-efectividad**

- El ICER fue elevado para la tasa de nacidos vivos tanto para la CTO frente a no realizar ningún procedimiento como frente a la CO. En ambos escenarios el ICER del procedimiento mejora al aumentar las tasas de utilización.

- **Aspectos organizativos**

- El procedimiento debe realizarse en centros especializados, con profesionales especialmente formados y capacitados, de carácter multidisciplinar bien constituido con comités establecidos y protocolos consensuados, en contexto hospitalario. Con un mínimo de casos anuales y con un seguimiento a largo plazo que será responsabilidad del centro que realiza la criopreservación de tejido ovárico.
- Sería necesario establecer un registro nacional y una base de datos de investigación para generar información basada en pruebas sobre el retorno de la función reproductora tras el trasplante de tejido ovárico criopreservado.

- **Perspectiva de las pacientes/asesoramiento**

- No existe información sobre la perspectiva de niñas prepuberales.
- Las mujeres jóvenes y adultas que se han sometido a criopreservación de tejido ovárico han descrito sus experiencias como emotivas y que requieren la toma de decisiones urgentes.
- Los/las profesionales sanitarios/as deben tener en cuenta el bienestar emocional de las pacientes, así como disponer del tiempo y de los conocimientos necesarios para ofrecer una información clara respecto a esta técnica para ayudar en la toma de una decisión informada.
- El asesoramiento sobre fertilidad tiene una función de apoyo a las pacientes con la angustia emocional asociada a la potencial pérdida de fertilidad en el momento del diagnóstico de cáncer.
- Las pacientes deberían ser asesoradas de forma individual de las indicaciones y riesgos, y por un equipo multidisciplinar de profesionales que les proporcione la información necesaria y adaptada a la población adolescente o adulta.

Summary

Introduction: The increased survival rate in cancer patients with cancer and other non-oncological pathologies as a result of diagnostic and treatment improvements has enabled the option for these patients to be able to have children in the future, especially in young patients of childbearing age thanks to the recent advances in the field of fertility preservation (FP). This field has been boosted by the development of new technologies that enable oocyte vitrification and ovarian tissue cryopreservation (OTC) for subsequent autografts, placing us in a promising context for all those patients who want to preserve their reproductive capacity. Specifically, OTC enables the preservation of a potentially high number of primordial follicles, offering the possibility to restore not only fertility spontaneously but also endocrine function post-transplant. In addition, the extraction of ovarian tissue does not require ovarian stimulation, which avoids significant delays in the start of cancer treatment, and is the only option to preserve fertility in prepubertal girls who are not candidates to ovarian stimulation. Another advantage associated with OTC is its feasibility to be performed within a short period in both postpubertal and prepubertal patients and the fact that it does not require prior drug treatment.

Objectives: To evaluate the effectiveness and clinical safety of OTC and ovarian tissue autotransplantation (OTT) in adult women and pre-and postpubertal girls who require FP in oncological and non-oncological processes associated with diminished ovarian reserve.

Methods: A systematic review (SR) was conducted by means of a literature search in May 2022 (updated in December 2022) in the main biomedical databases (Medline, Embase) and databases specialised in SRs and health technology assessment reports, such as the INAHTA database or the Cochrane Library.

Results: For the preparation of this report, a total of 19 publications that met the inclusion criteria were included: the clinical practice guideline (CPG) *Female Fertility Preservation* prepared by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in 2020, which was updated with 14 case series, 1 SR in prepubertal girls, 2 cost-effectiveness studies, and 1 SR on the patient perspective. Owing to the characteristics of the procedure, the evidence is based on case series, with its inherent risk of bias and low methodological quality.

- The safety of this technique was evaluated by means of the following result variables:
 - Complications and adverse effects directly related to the surgical intervention. Both in pre- and postpubertal populations, few major or serious complications related to tissue extraction and subsequent autotransplantation has been reported, with scarce bleeding, although there are references to pain in the incision area following laparoscopy.
 - Reintroduction of malignant cells. There seems to be no risk of reintroduction of malignant cells in the OTT process, although the risks depend, to a large

extent, on the type of cancer and its stage. Therefore, this risk should be assessed using appropriate techniques in all cancer survivors before ovarian tissue transplantation.

- Live births with birth defects and offspring risk. No additional risk of birth defects or genetic disorders following OTT has been reported, with a rate of approximately 1.2%, which is comparable to the rate of major malformations occurring in the general population.
- Interrupted pregnancies/miscarriages following OTC and OTT. The rate of miscarriages varied greatly, with averages between 27% and 33% with ranges between 4% and 60%. Only one study reported abortions, with a percentage of 9%. The only comparative study between OTC and oocyte vitrification found a miscarriage rate of 28.6% and 20%, respectively.
- The effectiveness of this technique was evaluated by means of the following result variables
 - Live birth rate. The live birth rate reported by the studies is satisfactory, with rates between 26% and 38%, but with very wide percentages ranging between 0% and 67%, which may be due to the high heterogeneity of the published studies in terms of patient screening criteria (conditions with a worse prognosis in the development of premature ovarian insufficiency and others), patient age, exposure to gonadotoxic treatment before OTC, ovarian reserve, or whether or not assisted reproductive therapies (ARTs) are used.
 - Restoration of ovarian function and pubertal induction. High rates of restoration of ovarian function were seen, with values in excess of 68%, which may reach 94-100% of success according to some of the studies, including the prepubertal population.
- Cost-effectiveness. OTC is more effective versus the alternative of not performing the procedure, but with a high cost per live birth, with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of €887,254 and €95,919 for rates of 5% and 60%, respectively. Compared to oocyte cryopreservation (OC), the estimated cost for OC was \$16,588, and \$10,032 for OTC, with 1.56% of live births following OC, and 1.0% following OTC. OC was more expensive but more effective than OTC, with an ICER of \$1,163,954 per live birth. In both cases, the ICER will decrease as the procedure utilisation rate increases.
- Organisational level. The sites performing the procedure should be accredited for this purpose and have the necessary facilities, staff and standardised processes as well as quality programmes. Also, they should participate in both regional and national registries in order to monitor their activities and results. The studies stress the high relevance of the experience curve of the site performing the transplant. The surgeon should acquire the necessary skills, and the laboratory requires a specific

competence that is not readily available in ART laboratories, including equipment and specific standard procedures (handling, cryopreservation, transport, etc.).

- Patient perspective. The women who have undergone this procedure have described their experiences as emotional, requiring urgent decision-making. In many cases, they feel uninformed in relation to the options they may have to preserve their fertility; consequently, it is important to implement protocols intended to provide counsel, both to help to make decisions on the fertility treatment and to support patients with emotional distress associated with a potential loss of fertility both at the time of cancer diagnosis and in the long term.

Conclusions

- OTC and OTT are the only option to preserve fertility in prepubertal girls.
- This technique is performed mainly by laparoscopy and the slow-freezing protocol is well established and is considered the standard procedure.
- The results on the safety and effectiveness of the procedure of cryopreservation and subsequent ovarian tissue autotransplantation in prepubertal and postpubertal populations with oncological or non-malignant conditions stem from case series that involve a methodological design with a moderate to high risk of bias and low to very low quality of evidence.
- **Safety of the procedure**
 - Postpubertal and adult populations
 - › The procedure could be considered safe, without major complications. However, it is a surgical intervention with its inherent adverse events, such as postoperative infections or potential complications of anaesthesia. GRADE quality of evidence: low.
 - › The evidence suggests that the risk of reintroduction of malignant cells is low, but it depends on the type of cancer. GRADE quality of evidence: low.
 - › The evidence suggests that there is no greater risk of birth defects for children born after this procedure. GRADE quality of evidence: low.
 - › The evidence is highly uncertain in the case of patients with hormone-sensitive tumours. Pregnancy and ovarian tissue transplantation are not considered to be contraindicated. GRADE quality of evidence: very low.
 - › The procedure could result in a miscarriage rate between 4% and 60%. GRADE quality of evidence: low.
 - Prepubertal population

- › The scarce evidence focused exclusively on prepubertal girls suggest that the technique is not associated with any complications or adverse events. GRADE quality of evidence: low.
 - › In prepubertal patients, no information is available regarding cancer processes related to the reintroduction of malignant cells, live births with birth defects, cancer processes in hormone-sensitive diseases that are altered during pregnancy, or miscarriages, or in populations more susceptible to adverse events following OTC and OTT.
- **Effectiveness of the procedure**
 - Postpubertal and adult populations
 - › The evidence suggests a live birth rate per postpubertal or adult patient between 0% and 57% that might depend on the existence of associated fertility factors, use of different assisted reproductive techniques and patient age. GRADE quality of evidence: low.
 - › The restoration of ovarian function could be between 68% and 100%, with a significant impact of age, with the threshold being 36 years of age. GRADE quality of evidence: low.
 - › There is no available evidence on the quality of life of postpubertal and adult patients who receive ovarian tissue cryopreservation or transplantation.
 - Prepubertal population
 - › Based on scarce and very uncertain evidence, the live birth rate is very wide, between 0% and 57%. GRADE quality of evidence: very low.
 - › Scarce and very uncertain evidence indicates that the procedure could be successful in ovarian restoration. GRADE quality of evidence: very low.
 - › Scarce and very uncertain evidence indicates that the procedure could be successful in pubertal induction in girls and adolescents. GRADE quality of evidence: very low.
 - › There is no available information on the quality of life of prepubertal patients who receive ovarian tissue cryopreservation and ovarian tissue transplantation.

Although OTC and OTT are currently a procedure used in a higher number of patients and countries, their results should be taken with caution.

- **Cost-effectiveness**

- The ICER was high for the live birth rate for OTC both versus the non-performance of any other procedures and versus OC. In both scenarios, the ICER of the procedure improves as usage rates increase.

- **Organisational aspects**

- The procedure should be carried out in specialised centres, with specially trained and qualified professionals in a well-constituted multidisciplinary context, with established committees and agreed protocols, in a hospital setting, with a minimum number of annual cases and long-term follow-up that should be the responsibility of the site performing ovarian tissue cryopreservation.

- It would be necessary to establish a national registry and a research database to generate evidence-based information on the return of reproductive function after the transplantation of cryopreserved ovarian tissue.

- **Patient perspective/counsel**

- There is no available information on the perspective of prepubertal girls.

- The young and adult women who have undergone ovarian tissue cryopreservation have described their experiences as emotional and requiring urgent decision-making.

- Healthcare professionals should take patients' emotional wellbeing into account and have the necessary time and knowledge to give clear information on this technique to assist in making an informed decision.

- Fertility counselling has a supportive role for patients with emotional distress associated with a potential loss of fertility at the time of cancer diagnosis.

- Patients should be counselled individually on the indications and risks by a multidisciplinary team of professionals who can provide the necessary information, adapted to an adolescent or adult population.

Justificación

Las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, y otras patologías, han llevado a un aumento importante de la tasa de supervivencia que, en el caso de pacientes en edad fértil, significa considerar la opción de poder tener descendencia en el futuro. Si juntamos esta situación con los recientes avances en el campo de la preservación de la fertilidad (PF), que han crecido enormemente en las últimas dos décadas, nos encontramos en un contexto prometedor para todas aquellas pacientes que, por presencia de condiciones oncológicas o no oncológicas, quieran preservar su capacidad reproductiva.

La PF se ha visto impulsada principalmente por: 1) el creciente reconocimiento de la importancia de la pérdida potencial de fertilidad en pacientes diagnosticadas con cáncer o con enfermedades benignas (que se someten a tratamientos gonadotóxicos), o con afecciones asociadas con la pérdida prematura de la fertilidad (síndrome de Turner, etc.), y 2) el desarrollo de nuevas tecnologías que permiten la vitrificación de ovocitos y la criopreservación de tejido ovárico para autoinjertos posteriores (1).

Concretamente, la criopreservación del tejido ovárico (CTO) permite la preservación de un número potencialmente grande de folículos primordiales brindando la posibilidad no solo de restaurar la fertilidad de forma espontánea, sino también la función endocrina tras el trasplante. Además, la extracción del tejido ovárico parcial o entero no requiere estimulación ovárica, lo que evita retrasos importantes en el inicio del tratamiento contra el cáncer, siendo la única opción para preservar la fertilidad en niñas prepuberales que no son candidatas a la estimulación ovárica (2). Otra ventaja asociada a la CTO es su factibilidad para ser realizada en un plazo breve tanto en pacientes pospúberales como prepuberales y no requiere ningún tratamiento farmacológico previo.

En el procedimiento de la CTO se puede extirpar el ovario de forma parcial o total mediante cirugía y, generalmente, por vía laparoscópica y va a presentar diferentes etapas: 1) preparación del tejido ovárico, 2) su congelación (congelación lenta o por vitrificación), 3) almacenamiento y 4) descongelación y 5) autotrasplante, que puede ser ortotópico o heterotópico (1, 3, 4). Todo este proceso va a requerir estrategias de oncofertilidad multidisciplinarias y efectivas, con equipos altamente capacitados y experimentados que empleen métodos de crioconservación, que dispongan de dispositivos de almacenamiento, congelación-descongelación y procedimientos quirúrgicos para el posterior autotrasplante con los últimos avances tecnológicos (1).

Debido a la naturaleza de este procedimiento, es importante tener en cuenta los diferentes aspectos éticos y jurídico-legales relacionados con el almacenamiento, uso y trasplante de gametos y tejidos, así como las cuestiones relacionadas con reproducción asistida médicamente, que dependerá de la situación jurídica vigente. Actualmente en España la utilización de tejido ovárico crioconservado requiere autorización previa de la autoridad sanitaria correspondiente, según recoge la Ley 14/2006 de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (5). La entidad que informa la autorización es

la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida y se circunscribe a un contexto experimental o como proyecto de investigación.

En los últimos 20 años la CTO ha experimentado una notable evolución, llegando a tasas de embarazos del 29-33% y de nacidos vivos del 24-41% (6), por lo que algunas sociedades científicas empiezan a considerarla una técnica no experimental, como referenció el comité práctico de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) (7). No obstante, los datos siguen siendo limitados y las candidatas deben ser cuidadosamente seleccionadas ya que la CTO puede ser, técnicamente, un reto y solo debería ser ofertado por centros y laboratorios avalados y con experiencia quirúrgica. La evidencia contrastada de su efectividad y seguridad podría replantear su uso y permitir que dejase de ser considerada como una técnica experimental.

Por todo lo expuesto, este informe tiene como objetivo evaluar la efectividad y seguridad clínica de la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico en mujeres adultas y niñas, pre y pospuberales, que requieran preservar la fertilidad en procesos, tanto oncológicos como no oncológicos, asociados a la disminución de la reserva ovárica, y surge a petición de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida dependiente del Ministerio de Sanidad para su inclusión en el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS).

1. Introducción

1.1. Descripción del problema de salud

Las mejoras en el diagnóstico y los avances en el tratamiento del cáncer y otras patologías han conducido a un aumento importante de las tasas de supervivencia que, en el caso de pacientes en edad fértil, significan considerar la opción de preservar su capacidad reproductiva. Sin embargo, las terapias contra el cáncer u otras condiciones pueden causar efectos secundarios graves, como insuficiencia ovárica y esterilidad, en mujeres en edad reproductiva.

1.1.1. Problema de salud diana

El problema de salud referido en este caso estaría relacionado con los problemas de fertilidad directamente asociados con los tratamientos contra el cáncer y otras patologías pueden causar daños en las gónadas al afectar directamente a la reserva de folículos ováricos (tanto en crecimiento o no), al estroma ovárico o al suministro de sangre al ovario (tabla 1).

La gonadotoxicidad inducida por estas terapias puede conducir a la insuficiencia ovárica prematura (IOP) (CIE-11: GA30.6) (8) definida como la ausencia de ciclos menstruales durante ≥ 4 meses y niveles elevados de hormona folículo estimulante (FSH) en mujeres adultas de 40 años o menos. Por otro lado, independientemente del desarrollo de la IOP, las pacientes expuestas a terapias gonadotóxicas que reanudan la función menstrual después del tratamiento pueden experimentar otras consecuencias negativas relacionadas con el propio tratamiento, incluyendo la infertilidad y/o la menopausia precoz; que puede tener efectos adversos significativos en la calidad de vida (9).

Tabla 1. Principales indicaciones para la preservación de la fertilidad

Enfermedades malignas que requieren quimioterapia gonadotóxica, radioterapia o trasplante de médula ósea	Enfermedades hematológicas (leucemia, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin)
	Cáncer de mama
	Sarcoma
	Algunos cánceres pélvicos
	Otros cánceres
Condiciones benignas	Enfermedades sistémicas que requieren quimioterapia, radioterapia o trasplante de médula ósea
	Enfermedades ováricas (tumores ováricos benignos bilaterales, endometriosis ovárica grave y recurrente, posible torsión ovárica)
	Riesgo de insuficiencia ovárica prematura (antecedentes familiares, síndrome de Turner, permutación FMR1, historia familiar, etc.)
	Otras: anemia aplásica, falciforme, etc.

Fuente: elaboración propia

1.1.2. Factores de riesgo de la enfermedad o problema de salud

Los factores de riesgo serían aquellas prácticas que pueden inducir problemas de fertilidad, IOP, etc. Las pruebas para estimar el riesgo de la gonadotoxicidad inducida por el tratamiento utilizando otros parámetros son limitadas, entre ellas están los niveles de la hormona antimülleriana (HAM) o recuento de folículos antrales, que reflejan el impacto gonadotóxico sobre la reserva ovárica (pérdida de folículos). Pero lo que refleja más claramente la afectación de la fertilidad es la tasa de gestación posterior al tratamiento y la edad de la IOP/menopausia. Entre los marcadores de reserva ovárica, la HAM se considera más sensible y relevante que la FSH, la hormona luteinizante (LH), el estradiol o la inhibina B; por lo tanto, la mayoría de los estudios que evaluaron los marcadores de reserva ovárica para estimar la gonadotoxicidad inducida por el tratamiento se han centrado en la HAM durante y después de la finalización del tratamiento (1) (tabla 2).

- **Quimioterapia.** La quimioterapia puede producir la lesión directa de los folículos primordiales, pero también de los folículos en crecimiento y, secundariamente a esto último, un reclutamiento y pérdida acelerada de folículos (*born out*). Esto parece ser debido al aumento de la apoptosis e interrupción de las vías de señalización involucradas en el mantenimiento de la quiescencia y el daño indirecto por lesión a la red vascular y las células del estroma (10). Aunque se han propuesto diferentes mecanismos de gonadotoxicidad para cada clase de agente quimioterápico, los principales factores que determinan el riesgo de IOP inducido por el tratamiento son el tipo y la dosis de quimioterapia. Tanto los ovocitos como las células de la granulosa pueden ser vulnerables al efecto tóxico de la quimioterapia, además, la lesión de los vasos sanguíneos y la fibrosis cortical ovárica focal son otras posibles consecuencias de la administración de la terapia citotóxica (1).
- **Radioterapia.** La gonadotoxicidad de la radioterapia depende del campo de radiación, de su dosis y del fraccionamiento; la radioterapia puede dañar directamente los folículos ováricos y otros tejidos del ovario, pero también puede causar efectos adversos en otros órganos reproductores, especialmente el útero (1).
- **Otros.** Aparte de los tratamientos gonadotóxicos, la propia enfermedad (por ejemplo, el linfoma) o la cirugía (por ejemplo, en la endometriosis) pueden asociarse con el daño gonadal y la disminución de la reserva ovárica. En cuanto a las características de las pacientes, la edad es el factor más importante que afecta al riesgo de gonadotoxicidad. La reserva ovárica previa al tratamiento, vinculada a la edad, es otro factor crucial. Otros factores relacionados con la paciente que pueden influir potencialmente en el riesgo de IOP inducida por el tratamiento incluyen factores hereditarios, como el impacto de las mutaciones de la línea germinal en los genes *BRCA* (11-13).

Tabla 2. Riesgo de gonadotoxicidad inducida por el tratamiento en pacientes con cáncer asociado a las principales terapias gonadotóxicas sistémicas

	CATEGORÍA DE RIESGO	TIPO DE TRATAMIENTO GONADOTÓXICO
	Riesgo alto (> 80% riesgo de amenorrea inducida por el tratamiento)	<ul style="list-style-type: none"> Regímenes basados en la ciclofosfamida (con antraciclinas y/o taxanos: (F)EC/(F)AC solos o seguidos de T o P, TC) en pacientes con cáncer de mama de edad ≥ 40 años. Regímenes de acondicionamiento para el trasplante de HSC con ciclofosfamida y/o TBI en pacientes con cánceres hematológicos. Radioterapia abdominal y pélvica a un campo que incluye los ovarios.
	Riesgo intermedio (20%-80% riesgo de amenorrea inducida por el tratamiento)	<ul style="list-style-type: none"> Regímenes basados en la ciclofosfamida (con antraciclinas y/o taxanos: (F)EC/(F)AC solos o seguidos de T o P, TC) en pacientes con cáncer de mama de 30 a 39 años. Regímenes basados en agentes alquilantes (por ejemplo, MOPP, RSQB, BEACOPP, CHOP, CHOPE) en pacientes con linfoma.
	Riesgo bajo (< 20% riesgo de amenorrea inducida por el tratamiento)	<ul style="list-style-type: none"> Regímenes basados en la ciclofosfamida (con antraciclinas y/o taxanos: (F)EC/(F)AC solos o seguidos de T o P, TC) en pacientes con cáncer de mama de edad ≤ 30 años. Regímenes basados en agentes no alquilantes (por ejemplo, ABVD o EBVP) en pacientes con linfoma de edad ≥ 32 años. BEP / EP en pacientes con cánceres de ovario no epiteliales. FOLFOX, XELOX o capecitabina en pacientes con cánceres colorrectales. Quimioterapia multiagente (EMA-CO y combinaciones a base de platino) para los tumores trofoblásticos gestacionales. Yodo radiactivo (I-131) en pacientes con cáncer de tiroides.
	Muy bajo o sin riesgo	<ul style="list-style-type: none"> Agentes dirigidos (trastuzumab, lapatinib y rituximab). Tamoxifeno y análogos de la GnRH. Regímenes basados en agentes no alquilantes (por ejemplo, ABVD o EBVP) en pacientes con linfoma de edad < 32 años. Metotrexato como agente único.
	Riesgo desconocido	<ul style="list-style-type: none"> Quimioterapia basada en platino y taxanos en pacientes con cánceres ginecológicos y de pulmón. La mayoría de las terapias dirigidas (anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas como los inhibidores de la tirosina quinasa) y los agentes inmunoterapéuticos.

Abreviaturas: (F)EC/(F)AC =5-fluoruracilo, epirubicina, doxorubicina, cyclophosphamida; T =docetaxel; P =paclitaxel; GnRH análogo =hormona liberadora de gonadotropina análoga; HSC=células madre hematopoyéticas; ITC=irradiación corporal total; MOPP =mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona; RSQB o híbrido MOPP/ABV, =MOPP/doxorubicina, bleomicina, vinblastina; BEACOPP =ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, bleomicina, etopósido, procarbazona, prednisona; ABVD=doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazona; EBVP=epirubicina, bleomicina, vinblastina, prednisona; CHOP=ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; CHOPE=CHOP más etopósido; BEP =etopósido, cisplatino, bleomicina; EP=etopósido, cisplatino; FOLFOX=5-fluoruracilo, oxaliplatino; XELOX=capecitabina, oxaliplatino; EMA-CO=etopósido, actinomicina D, metotrexato seguido de ciclofosfamida y vincristina.
Fuente: GPC ESHRE, 2020 (1); American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer, 2006 (14).

Según la GPC de la ESHRE (Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología, en inglés: *European Society of Human Reproduction and Embryology*), el riesgo de gonadotoxicidad debería ser evaluado en todas las pacientes que se sometan a tratamientos gonadotóxicos. Para estimar este riesgo de forma individual, deberán considerarse las características del tratamiento propuesto, el paciente y la enfermedad (1).

- Carga de la enfermedad

Un gran número de mujeres jóvenes en edad reproductiva son diagnosticadas con cáncer cada año. En 2018, aproximadamente 8.6 millones de mujeres en todo el mundo lucharon contra una neoplasia maligna; aunque gran parte eran de edad avanzada, el 10% tenía menos de 45 años (9). El incremento en la supervivencia de estas pacientes, conlleva un interés creciente en mejorar su calidad de vida, incluyendo, para algunas, la posibilidad de cumplir su deseo de maternidad biológica. Además, de las ventajas asociadas de la

posibilidad de recuperar la función ovárica y de la inducción a la pubertad en el caso de niñas prepuberales.

Las pacientes diagnosticadas con cáncer solo disponen de un pequeño período de tiempo en el que se deben tomar decisiones importantes. Debido al efecto gonadotóxico de la mayoría de los regímenes de tratamiento del cáncer se necesita un proceso adicional de toma de decisiones en pacientes jóvenes con cáncer sobre si proceder o no con una opción para tratar de asegurar su futura función reproductiva (15). Preservar la capacidad de tener hijos biológicos puede ser uno de los objetivos más importantes para muchas de las pacientes que han padecido cáncer y lo han superado. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) afirma que los proveedores de atención médica que atienden a pacientes oncológicos deben abordar la posibilidad de infertilidad lo antes posible antes de comenzar el tratamiento (16). En este sentido, se han documentado efectos psicológicos graves por infertilidad después del tratamiento del cáncer y necesidades informativas no satisfechas.

Actualmente el campo de la preservación de la fertilidad está progresando rápidamente, con un aumento de la innovación en la práctica clínica que conlleva la utilización de los diferentes servicios para la mejora de los resultados terapéuticos. Esto repercutirá en un mayor uso de los recursos sanitarios requeridos por estas pacientes que tendrán que ser avalados por estudios de calidad en los que se demuestren el efecto positivo de los tratamientos empleados para preservar la fertilidad, así como su eficiencia en términos efectividad, calidad de vida y costes asociados.

1.1.3. Manejo actual del problema de infertilidad asociada a tratamiento gonadotóxico

En relación con el diagnóstico, no se ha localizado una definición homogénea de los problemas de infertilidad asociados al riesgo de gonadotoxicidad inducida por tratamientos contra el cáncer u otras condiciones no malignas. Este podría realizarse utilizando la amenorrea en diferentes momentos tras la finalización del tratamiento, como hacen algunos estudios; mientras que otros han aplicado criterios de valoración compuestos para su definición (por ejemplo: amenorrea y niveles hormonales posmenopáusicos) (1).

En el manejo terapéutico, el procedimiento elegido para preservar la fertilidad va a depender de diferentes factores, entre otros, se deben tener en cuenta: la edad del paciente, la condición y localización del tumor en el caso de pacientes oncológicas, el método de tratamiento de la condición existente y su posibilidad de retraso.

Dependiendo de la edad y localización del tumor existen actualmente diferentes opciones y tratamientos para la preservación de la fertilidad (PF) en pacientes con cáncer. Estos métodos podrían clasificarse en tres grupos: los de criopreservación, los quirúrgicos (se consideran la transposición ovárica, poco utilizada; o bien los tratamientos conservadores en neoplasias ginecológicas en estadios precoces, como la traquelectomía) y los quimioprolácticos (análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, GnRH) (3).

La protección de la fertilidad mediante **procedimientos conservadores** podría ser una opción viable en ciertas pacientes con cáncer ginecológico en fases tempranas. Sin embargo, para tumores en estadios más avanzados en los que el útero y los ovarios tienen que ser extirpados mediante cirugía radical, algunos aspectos de la PF constituyen un tema de debate porque su uso implicaría retraso en la cirugía. Para otros tipos de tumores, especialmente los hematológicos, un elemento a considerar es la posibilidad de diseminar o reintroducir células tumorales durante determinados procedimientos quirúrgicos. La consideración y uso de estos métodos difiere de unos a otros, siendo la criopreservación de embriones, la criopreservación de ovocitos y la ovariopexia, técnicas ya aceptadas y establecidas en la práctica clínica, mientras que otros como la criopreservación de tejido ovárico y la maduración *in vitro* (MIV) y el ovario artificial, todavía se consideran experimentales (3).

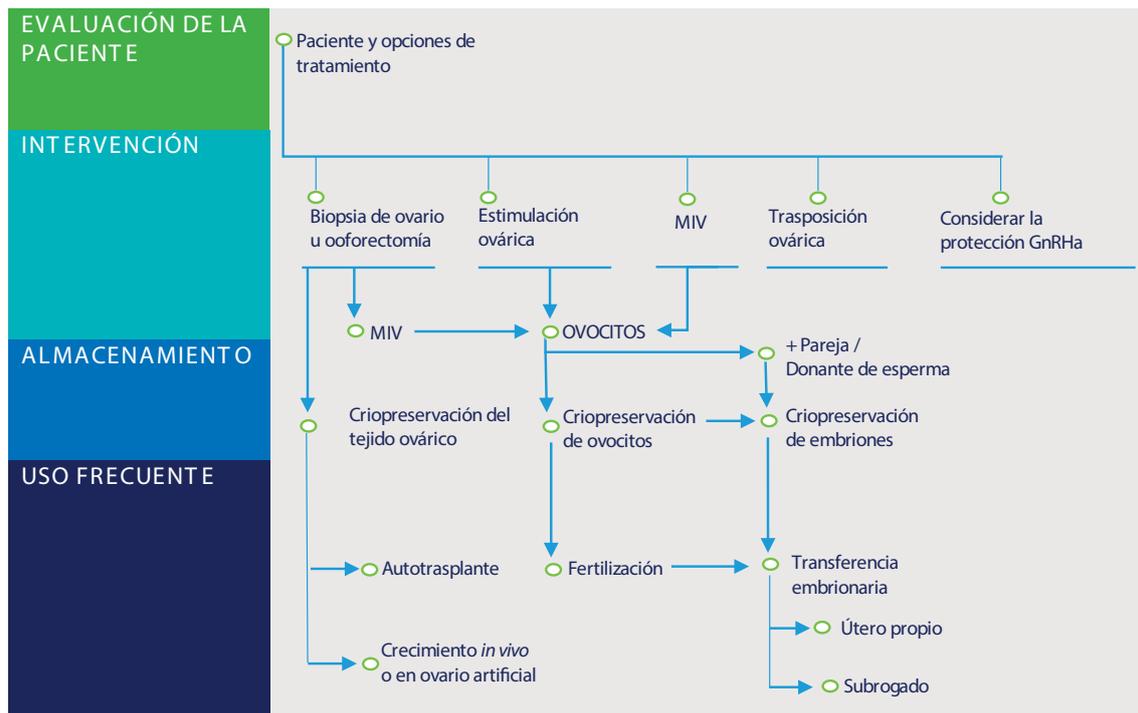
En mujeres pospuberales que solicitan la preservación de la fertilidad, **la crioconservación de ovocitos** podría ser una de las opciones disponibles. Va a requerir un período de aproximadamente 10 a 14 días desde el inicio de la menstruación para la estimulación ovárica; sin embargo, dado que todos los ovocitos y embriones se congelan al final de un ciclo, se pueden utilizar protocolos de inicio aleatorio para la estimulación ovárica controlada (9, 10, 17).

La criopreservación de tejido ovárico (CTO) tiene la ventaja de no requerir la estimulación ovárica, y es la única opción posible para niñas prepuberales y pacientes que no pueden posponer el tratamiento del cáncer para la estimulación ovárica; no obstante, es necesario aplicar criterios estrictos de selección de las pacientes (10). Además, en contraste con la congelación de ovocitos o embriones individuales, la CTO puede preservar de manera efectiva cientos de folículos primordiales simultáneamente.

Una de las principales diferencias entre estas pacientes va a depender de la urgencia del tratamiento para la PF. En este sentido, en las pacientes oncológicas, las medidas van a ser urgentes para no retrasar el inicio del tratamiento contra el cáncer. Esta situación va a requerir unas vías de referencia y comunicación comparado con otras condiciones en las que el tratamiento de la PF puede ser discutido con el paciente, considerado en su totalidad y programado convenientemente (1). Además de los oncólogos, es necesario trasladar la información sobre la PF a otros especialistas como ginecólogos, etc.

No obstante, se deberá valorar a nivel personal las diferentes opciones disponibles y establecidas para la PF, ya que no siempre son adecuadas para todas las pacientes debido a la complejidad de las condiciones individuales y al tratamiento al que son sometidas (figura 1). Señalar que, la utilización de banco de semen en el momento de la obtención de los ovocitos para congelar los embriones no es una opción que se utilice ni se proponga a la paciente en la práctica habitual. La opción de crecimiento *in vitro* u ovario artificial no son opciones viables hoy en día. En relación con el útero subrogado, indicar que esta última opción no es legal en España.

Figura 1. Opciones de tratamiento para la preservación de la fertilidad en mujeres



Abreviaturas: MIV: maduración in vitro
Fuente: traducido de GPC ESHRE, 2020 (1)

1.1.4. Población diana

La población diana son las mujeres y las niñas pre y pospuberales en las que se indique un tratamiento de PF por presentar procesos oncológicos o no oncológicos, cuyos tratamientos podrían conducir a esterilidad o insuficiencia ovárica prematura. Las mujeres candidatas a PF serían las que, entre otros criterios, tienen un riesgo elevado (>50%) de fallo ovárico prematuro o IOP (18).

- Procesos oncológicos

Un gran número de mujeres jóvenes en edad reproductiva son diagnosticadas con cáncer cada año. La incidencia estimada de nuevos casos de cáncer en España para el año 2022 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) en mujeres menores de 45 años es de 10 132 (19). La supervivencia de los pacientes con cáncer se ha duplicado en los últimos 40 años y es probable que, aunque lentamente, continúe aumentando en los próximos años, siendo los datos de España similares a los de los países de nuestro entorno. Las altas tasas de supervivencia en pacientes jóvenes que han superado un cáncer ha cambiado las perspectivas futuras de cara a preservar la capacidad reproductiva tanto en mujeres como en niñas pre y pospuberales.

- Procesos no oncológicos

Entre los procesos no oncológicos, existen una serie de patologías benignas cuyo tratamiento de tipo gonadotóxico, o no gonadotóxico (condiciones patológicas con predisposición a IOP o menopausia prematura), puede afectar a la pérdida de la fertilidad

de forma prematura, entre ellas se encuentran diferentes condiciones de tipo autoinmune, hematológicas, nefríticas, relacionadas con la inflamación intestinal u ovárica (ooforitis), tumores ováricos benignos o diversos síndromes como el de cromosoma X frágil, el de Turner o de Churg-Strauss, etc.

La incidencia/prevalencia de estas afecciones es muy variable, siendo algunas de ellas consideradas como enfermedades raras cuya incidencia es muy baja como el caso del Síndrome de Churg-Strauss o Granulomatosis eosinofílica poliangitis, con 0.11-2.66 nuevos casos/millón habitantes/año, y una prevalencia de 10-14 casos/millón de habitantes (20) o la granulomatosis de Wegener, con incidencias anuales de 5-10/millón con una prevalencia de 24-157 casos por millón (21). El pénfigo es también una enfermedad poco frecuente con prevalencias de 0.5 a 3.2 casos por 100 000 habitantes e incidencia anual de 0.1 a 0.5 casos por cada 100 000 habitantes (22). La anemia falciforme tiene una clara dispersión geográfica con una incidencia en España de 3 por 100 000 nacidos vivos (datos de 2014) con más casos en aquellas regiones con una mayor tasa de emigración de origen africano (23).

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria sistémica (aftas orales, úlceras genitales y uveítis) presenta 6.4 casos por 100 000 habitantes (24); y las enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn presenta una incidencia de 8 por 100 000 habitantes/año y 5.5 por 100 000 habitantes/año respectivamente (25).

El Síndrome del cromosoma X frágil afecta a 16 de 100 000 mujeres (26), este no provoca menopausia prematura, sino que es la mujer portadora de la premutación FMR1 la que puede sufrirlo (alrededor de un 20% de ellas). El síndrome de Turner se observa en 25-50/100 000 mujeres (27), y tanto este como la premutación FMR1 no requieren tratamientos gonadotóxicos. Son condiciones patológicas que conllevan riesgo de desarrollar una menopausia prematura.

Finalmente, con prevalencias más elevadas nos encontramos con el lupus eritematoso sistémico, con una prevalencia en España de 210 casos por cada 100 000 habitantes (28) y la artritis reumatoide con una prevalencia acumulada del 500/100 000 (29).

1.2. Descripción y características técnicas de la CTO

La criopreservación y el autotrasplante de tejido ovárico (TTO) consiste en la extracción del tejido ovárico de la paciente y preservarlo con la finalidad de volver a trasplantarlo cuando la paciente ha superado la enfermedad. Es una opción para la preservación de la fertilidad en mujeres pospuberales con cáncer que requieren quimio/radioterapia inmediata o que no son elegibles para la estimulación ovárica; así como en aquellas pacientes con procesos no oncológicos sometidas a tratamientos gonadotóxicos o quirúrgicos (p.e.: endometriosis). Además, actualmente, es la única opción para preservar la fertilidad en pacientes femeninas prepuberales (9).

La técnica de CTO tiene la ventaja de ser factible en un plazo breve tanto en pacientes pospúberales como prepuberales y no requiere ningún tratamiento farmacológico previo. Tras demostrar que la CTO era factible, su uso como alternativa a la criopreservación de ovocitos/embriones (o en combinación) se ha desarrollado rápidamente en las últimas dos décadas (1).

En la CTO-TTO están implicados diferentes procedimientos que abarcan desde la criopreservación hasta el posterior autotrasplante. Este proceso va a requerir estrategias de oncofertilidad multidisciplinarias y efectivas, con equipos de oncofertilidad altamente capacitados y experimentados, que empleen métodos de crioconservación, procesos y dispositivos de descongelación, procedimientos quirúrgicos para trasplante con los últimos avances tecnológicos (1).

El procedimiento de la CTO requiere una alta garantía de control de calidad, incluyendo una formación de laboratorio específica distinta a la de la reproducción asistida “estándar” y un entorno médico adecuado que implique equipos multidisciplinarios. Aunque la investigación en este campo se está desarrollando rápidamente, la única opción actual para restaurar la fertilidad utilizando tejido ovárico criopreservado sigue siendo el TTO. Tras el TTO, las pacientes pueden intentar concebir de forma natural o aplicar los procedimientos habituales de técnicas de reproducción asistida (TRA). Además, si el TTO falla, se puede realizar un segundo y tercer reemplazo de tejido (1).

Debido a la naturaleza de este procedimiento, hay que tener en cuenta los diferentes aspectos éticos y jurídico-legales relacionados con el almacenamiento, uso y trasplante de gametos y tejidos, así como las cuestiones relacionadas con reproducción asistida médicamente, que dependerán de la situación jurídica de cada país (1).

1.2.1. Características de la tecnología

En el procedimiento de CTO, el tejido ovárico se puede extraer tanto de una biopsia de la corteza ovárica (ubicación del conjunto de folículos primordiales) o de un ovario completo en cualquier momento del ciclo menstrual, y criopreservar la corteza para una futura restauración de la función ovárica. La cirugía puede realizarse en el hospital de referencia y transportar el tejido ovárico refrigerado (de 1 a 20 h) en condiciones estrictas a un laboratorio/banco de tejidos de una clínica de fertilidad altamente cualificada para su procesamiento y criopreservación (30). La organización de la actividad que implique el transporte de tejido extraído en un centro, y criopreservado y almacenado en otro, debe ser autorizado por la autoridad administrativa.

El procedimiento más utilizado para recoger el tejido ovárico es la laparoscopia, aunque también se describió el uso de la denominada “minilaparotomía” en niños. La ooforectomía mediante cirugía laparoscópica de incisión única no mostró ser inferior a la laparoscopia estándar de 2 o 3 puertos en términos de tasa de complicaciones, duración del procedimiento, estancia hospitalaria y retraso para iniciar la quimioterapia. Y aunque la laparoscopia de puerto reducido es factible y menos invasiva, requiere una curva de

aprendizaje y no debe ofrecerse en caso de enfermedades pélvicas como endometrioma o fibroma (31).

Puede realizarse biopsia ovárica, exéresis de todo el ovario (generalmente en prepuberales) pero una de las técnicas más utilizada es la decorticación de uno de los ovarios. Para la biopsia de ovario, se deben recoger fragmentos de corteza a una distancia del hilio y de cualquier folículo grande visible o cuerpo lúteo, y se debe lograr una hemostasia cuidadosa después de la extracción del tejido. Dada la incertidumbre sobre la pérdida de la función ovárica por la indicación de quimioterapia, sería conveniente mantener dos sitios ováricos para futuros trasplantes y limitar la invasión del procedimiento. Aunque no hay pruebas de que tener un ovario afecte al potencial de fertilidad de las pacientes que recuperan la función ovárica normal tras la CTO, diferentes estudios poblacionales han observado que el tiempo hasta la menopausia se ve acortado en mujeres que se sometieron a una ooforectomía unilateral (1).

En el laboratorio, el tejido debe ser procesado en condiciones estériles para obtener pequeños fragmentos de corteza de alrededor de 1 mm de grosor (se requieren <2 mm para una criopreservación eficaz). La gran mayoría de los folículos primordiales se detectan a menos de 1 mm por debajo de la superficie de la corteza y la localización no cambia con la edad en los adultos, aunque se encontraron algunos folículos primordiales/primarios a 1.5 mm de profundidad en pacientes con IOP. Cada fragmento puede ser criopreservado individualmente para su almacenamiento a largo plazo utilizando técnicas de congelación lenta o vitrificación. Diversos análisis del tejido almacenado durante 18 años demostraron que el almacenamiento prolongado no afectó a la morfología folicular ni a la supervivencia, con estudios que han evidenciado el éxito en el trasplante de tejido ovárico criopreservado mediante el procedimiento de congelación lenta y almacenado durante más de 14 años (1).

- Proceso de congelación

El protocolo más utilizado para la criopreservación de fragmentos de corteza ovárica es la congelación lenta y la descongelación rápida del tejido ovárico. La vitrificación se ha implantado ampliamente en los laboratorios de fertilidad como método estándar para la criopreservación de embriones y ovocitos y se ha sugerido como técnica alternativa para la CTO. La vitrificación tiene varias ventajas potenciales ya que evitaría el daño celular inducido por la formación de hielo, consume menos tiempo y no requiere un equipo congelador programable con rampas (tasas) de congelación controlada (21). Independientemente de la técnica, los parámetros más importantes para su aplicación clínica son 1) la capacidad de desarrollo de los ovocitos dentro de los folículos cultivados tras el autotrasplante de tejido congelado-descongelado, y 2) sus resultados clínicos. No existiendo estudios que evalúen estos criterios en los que se comparen ambas técnicas (1).

- **La congelación lenta:** es el método estándar para criopreservar el tejido ovárico e implica exponer la corteza o el ovario entero a bajas concentraciones de agentes crioprotectores (ACP) seguido de un enfriamiento hasta los -196°C a una velocidad lenta de aproximadamente de -1°C/min. Con este procedimiento el riesgo de formación de cristales intracelulares es bajo (3) evitando el daño

celular. Durante el enfriamiento de las muestras se induce la formación de hielo fuera del tejido/células mediante el “*seeding*”, que ayuda a evitar que se pueda formar hielo intracelular.

- **La vitrificación:** implica el uso de altas concentraciones de ACP seguido de un descenso de la temperatura (unos 20 000°C/min) hasta los - 196°C directamente en nitrógeno líquido. El riesgo de formación intracelular de cristales es muy bajo, pero con este método parece existir un mayor riesgo de toxicidad celular y daño osmótico (3).

El protocolo de congelación lenta está bien establecido y se considera una técnica factible en base a que la mayoría de los estudios de CTO emplean esta técnica. En cuanto a la vitrificación del tejido ovárico, se considera una técnica prometedora, pero su evidencia es por el momento limitada y, no hay consenso sobre un protocolo óptimo estandarizado. Por lo tanto, actualmente se recomienda que la vitrificación de tejido ovárico se realice sólo en un contexto de investigación a la espera de más evidencia que la avale (1).

Una vez congeladas, las muestras pueden permanecer almacenadas hasta ser solicitadas una vez que se haya superado el proceso tumoral, con tiempos máximos que dependen de la legislación de cada país; en España, no está establecido un tiempo máximo. Antes de la congelación, bien sea por congelación lenta o por vitrificación, se deben tomar muestras de biopsia para evaluar la densidad folicular y descartar afectación tumoral, por lo que se remite un fragmento de tejido a anatomía patológica para estudiarla mediante marcadores tumorales (3).

- Procedimiento de trasplante de tejido ovárico

Cuando la paciente solicita la utilización de este tejido, se procederá a su descongelación y trasplante, bien de forma ortotópica o heterotópica. El trasplante ortotópico supone su reimplantación en la región medular del ovario remanente o en peritoneo de la fosa ovárica. Entre las ventajas de este método se pueden destacar las siguientes: 1) cuando se produce la recuperación de la función endocrina ovárica es posible la concepción natural, al estar este tejido ovárico trasplantado cerca de la trompa de Falopio; y 2) se ofrece al ovocito un entorno fisiológico más adecuado para su desarrollo. El trasplante heterotópico supone la reimplantación en un punto extrapélvico como el espacio subcutáneo del antebrazo o en la pared abdominal. La cirugía en este caso es más sencilla que en el trasplante ortotópico; también se puede recuperar la función ovárica endocrina, pero para conseguir el embarazo será necesaria la extracción de ovocitos. La CTO y posterior trasplante son procedimientos técnicamente complejos por lo que sólo deben realizarse en centros con experiencia y equipos multidisciplinares (3).

No hay evidencia de la superioridad de un sitio ortotópico sobre otros en términos de resultados endocrinos y reproductivos y a menudo se combinan. La tendencia actual es realizar trasplantes en zona peritoneal. Tras el autotrasplante de tejido ovárico en un lugar ortotópico, más del 60% de los embarazos se produjeron tras la concepción natural en pacientes tratadas por cáncer o afecciones benignas. Los embarazos obtenidos tras el trasplante en el sitio peritoneal generalmente requirieron tratamiento de fertilización in

vitro. En el caso de las pacientes con riesgos ováricos específicos (como las portadoras de mutaciones *BRCA*), cuando se tome la decisión sobre el lugar del trasplante se debe también tener en cuenta la necesidad de extirpar el ovario injertado después del embarazo. El trasplante en localizaciones heterotópicas, como el subcutáneo en el antebrazo o a la pared abdominal, es menos invasivo y menos eficaz para restaurar la función endocrina. Sin embargo, las tasas de nacimientos vivos son bajas, con datos de un solo nacimiento vivo tras el trasplante a la pared abdominal anterior (1). En la actualidad se tiende a realizar más trasplantes ortotópicos en zona peritoneal que en el mismo ovario. A tener en cuenta las posibilidades de embarazo espontáneo en estos casos. Esto, probablemente comportará tener que realizar más TRA para poder obtener embarazos con tejido trasplantado.

Otros factores que podrían afectar a la tasa de éxito tras la CTO son la cantidad de tejido trasplantado y la densidad folicular, pero no hay un consenso sobre la cantidad de tejido que debe reemplazarse para optimizar la posibilidad de embarazo después de la TTO. Los datos sugieren que se puede obtener una cantidad suficiente de tejido a partir de 1 o 2 biopsias grandes, y es probable que la variación interindividual inherente de la densidad folicular entre las pacientes sea un factor determinante. En la decisión sobre la cantidad de tejido a sustituir, también deben tenerse en cuenta las limitaciones quirúrgicas y la cantidad de tejido disponible para el trasplante (experiencia del cirujano, lugares de trasplante ovárico). Es posible que se necesite más tejido para restablecer la función ovárica en pacientes con baja reserva ovárica (1).

- Procedimientos alternativos a la CTO

El procedimiento elegido para preservar la fertilidad va a depender de diferentes factores, entre otros, se deben tener en cuenta, la edad del paciente, el método de tratamiento de la condición existente y su posibilidad de retraso.

La CTO tiene la ventaja de no requerir un donante de esperma o estimulación ovárica, y es la única opción posible para niñas prepuberales y pacientes que no pueden posponer el tratamiento del cáncer para la estimulación ovárica, por tanto, no existe una técnica de comparación para este grupo de pacientes; no obstante, es necesario aplicar estrictos criterios de selección (10). Además, en contraste con la congelación de ovocitos o embriones individuales, la CTO puede preservar de manera efectiva cientos de folículos primordiales simultáneamente.

En mujeres pospuberales que solicitan la preservación de la fertilidad, la crioconservación de embriones y ovocitos podría ser un procedimiento alternativo a la CTO y autotrasplante, y por tanto ser el procedimiento de comparación. Este requiere un período de aproximadamente 10 a 14 días desde el inicio de la menstruación para la estimulación ovárica; sin embargo, dado que todos los ovocitos y embriones se congelan al final de un ciclo, la estimulación ovárica podría iniciarse en cualquier momento del ciclo si lo requiere la situación (9, 10). Siempre que sea posible debería combinarse la cripreservación de tejido y la de ovocitos. Cuando es posible preservar ovocitos solo se suele preservar tejido si la paciente tiene que ser sometida a cirugía por la patología de origen.

- Fase de desarrollo de la tecnología

La primera serie que informó sobre la CTO en mujeres se publicó en 2002, en donde se evaluó la viabilidad de CTO a largo plazo en 51 mujeres que corrían el riesgo de volverse estériles después del tratamiento gonadotóxico (32). Posteriormente, se publicaron varias series de pacientes informaron específicamente sobre pacientes muy jóvenes, algunas de ellas incluidas niñas prepuberales. Desde que se propuso la preservación del tejido ovárico en 1996, se han descrito en varias series 4 niñas de muy corta edad, entre 0.6 y 5 años (33).

El primer embarazo resultante de este procedimiento se referenció en 2004. Desde entonces, las tasas de embarazo y nacidos vivos han seguido en aumento. En un primer estudio multicéntrico publicado en 2015 (n =111 pacientes), se estimó una tasa de embarazo del 29% y una tasa de nacidos vivos del 23%. Estas tasas se confirmaron posteriormente en una serie de 74 mujeres, con tasas de embarazo y nacidos vivos del 33% y 25%, respectivamente. Datos recientes de tres centros importantes (Israel, Bélgica, EE. UU.) con 60 pacientes revelaron una tasa de embarazo del 50% y una tasa de nacidos vivos del 41% (10).

Sin embargo, los datos sobre la eficacia, la seguridad y los resultados reproductivos después de la criopreservación de tejido ovárico aún son limitados, y por ello, la CTO todavía es considerada como un procedimiento experimental en muchos países. Recientemente la ASRM sugiere que, al tratarse de un procedimiento con una efectividad limitada, podría ser una opción en pacientes cuidadosamente seleccionadas y, al tratarse de una técnica desafiante, solo debe ser realizado en centros altamente capacitados, con la experiencia quirúrgica y de laboratorio necesaria (7).

Actualmente en España, la utilización de ovocitos y tejido ovárico criopreservados requiere autorización previa de la autoridad sanitaria correspondiente, según recoge la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (5). Requiriéndose un informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana y Asistida (CNRHA) para la utilización de tejido ovárico con fines reproductivos, y se circunscribe a un contexto experimental o como proyecto de investigación. La demostración de la efectividad y seguridad de esta técnica permitiría no considerarla una técnica experimental.

El principal aspecto que difiere a la CTO en relación con otros procedimientos empleados con una finalidad similar (como la criopreservación de ovocitos o embriones), es que actualmente es la única opción para preservar la fertilidad en pacientes femeninas prepuberales sometidas a tratamientos gonadotóxicos tanto por procesos oncológicos o no oncológicos.

- Beneficios y riesgos de la CTO y TTO

La CTO y TTO no dejan de ser cirugías complejas que además necesitan técnicas específicas de conservación del tejido, lo que requiere que en todo el proceso se mantengan unos elevados estándares de calidad y realizarse en equipos altamente capacitados y con experiencia de equipos multidisciplinares. Y aunque existen numerosas ventajas no deben de obviarse los riesgos o inconvenientes asociados a este procedimiento.

- Ventajas: entre las ventajas de la CTO hay que mencionar que permite almacenar un número elevado de folículos primordiales y folículos primarios, que se puede obtener este tejido ovárico en cualquier momento del ciclo menstrual, sin preparación previa, sin someter a la paciente a estimulación ovárica y sin necesidad de retrasar el inicio de la quimio o radioterapia. También es una opción preferible a la extracción de ovocitos en pacientes que ha recibido recientemente quimioterapia. Para su utilización es indiferente que la existencia o no de pareja con proyecto parental (3).

La congelación de tejido ovárico junto con la MIV serían las únicas opciones para preservar la fertilidad en niñas y adolescentes con patología tumoral que no hayan alcanzado todavía la pubertad, en las que no es posible utilizar otras formas de reproducción asistida, así como en mujeres adultas en las que no resulte factible retrasar el inicio del tratamiento oncológico o en las que estuviera contraindicada la estimulación ovárica.

Otra ventaja es que entre 2-9 meses después de su reimplantación es posible recuperar la función endocrina del ovario. Se han descrito supervivencias de este tipo de injertos a los 7 años.

- Inconvenientes: habría que destacar que se trata de un procedimiento invasivo, que requiere de al menos dos intervenciones quirúrgicas y anestesia general, con los potenciales riesgos asociados, además del elevado coste económico.

Por otro lado, existe el riesgo de reintroducir células malignas cuando se realice el trasplante. Este riesgo resulta bajo para la mayoría de patologías, pero es mayor en pacientes con leucemia, algunos linfomas, tumores *borderline* de ovario y tumores con mayor probabilidad de metástasis de ovario como el cáncer de cérvix y el de mama en estadio III o IV. Una revisión sistemática sobre el riesgo de introducción de células malignas en pacientes oncológicas y sometidas a CTO y TTO, concluyó que sería aconsejable abstenerse del TTO en pacientes supervivientes de leucemia. Con las supervivientes de todas las demás neoplasias malignas, se debe discutir el conocimiento actual con respecto a la seguridad del autotrasplante, los datos más tranquilizadores con respecto a la seguridad del autotrasplante se encontraron para pacientes con linfoma (34). Por ello resulta fundamental evaluar el riesgo existente de forma individualizada, para lo cual podrán utilizarse el estudio histológico, inmunohistoquímico o la PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Cuando el riesgo de reintroducir células malignas es elevado, las alternativas al trasplante de tejido ovárico serían la MIV y el ovario artificial; que a la fecha no son opciones viables y en fase experimental. El ovario artificial sería la reimplantación de folículos antrales en un “ovario” artificial biodegradable. Además, podría existir riesgo de recidiva de la enfermedad tras el procedimiento de TTO y el embarazo en pacientes con tumores sensibles a las hormonas (1).

Otro posible inconveniente de la CTO es la posibilidad de ocasionar daño celular durante el proceso de la criopreservación y daño tisular isquémico después del trasplante como consecuencia de un intervalo de tiempo demasiado largo entre el momento en que se reimplanta el tejido y el momento en que se establece de nuevo la vascularización del mismo. Para contribuir a la neovascularización del tejido trasplantado y prolongar su vida media, se pueden utilizar factores angiogénicos y antiapoptóticos, antioxidantes, gonadotropinas y células madre mesenquimales. Por este motivo, esta tecnología no se recomienda en mujeres con pobre reserva ovárica (3).

A largo plazo, se considera que los riesgos en humanos son bajos, pero se recomienda un seguimiento a largo plazo de las pacientes después de la TTO. En cuanto a la descendencia, no se ha informado de evidencia de riesgo adicional de anomalías congénitas o trastornos genéticos después de la TTO (1).

Por tanto, a modo de resumen, es importante que antes de reimplantar el tejido, se realice un balance cuidadoso entre los riesgos y los beneficios por un equipo multidisciplinar. Las cuestiones relacionadas con la seguridad incluirían: 1) complicaciones quirúrgicas, 2) riesgo de reintroducción de la malignidad, 3) resultados oncológicos en enfermedades sensibles a las hormonas, 4) riesgo para la descendencia y 5) riesgo a largo plazo del autotrasplante de tejido ovárico (1).

1.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones

En el caso de EE. UU., el centro especializado debe contar con el equipo necesario, personal capacitado y un volumen lo suficientemente alto para realizar estos procedimientos de manera segura, y debe estar aprobado por la Enmienda de Mejoramiento de Laboratorio Clínico (CLIA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) (35).

En abril de 2022 se publicó el Plan Estratégico Nacional de Tejidos 2022-2026, de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en colaboración con la Asociación Española de Bancos de Tejidos (AEBT), en el documento se hace referencia a un total de 622 organizaciones autorizadas para el implante de uno o más tipos de tejidos, sin hacer referencia explícita al tejido ovárico (36). Por su parte, la página web de la ONT dependiente del Ministerio de Sanidad recoge en su registro de centros autorizados para extracción, procesamiento o implante de células y tejidos, concretamente tejido ovárico, un total de 8 centros, dos en la CC. AA. de Andalucía, uno en Aragón, cuatro en Cataluña y uno en la Comunidad Valenciana. En la figura 2 vemos la relación de centros y su actividad (37).

Figura 2. Registro de centros autorizados para extracción, procesamiento e implante de tejido ovárico



CCAA	PROVINCIA	CENTRO	ACTIVIDAD	TEJIDO	ESPECIFICACIÓN	ESTADO	VIGENCIA	COMENTARIOS	DIRECCIÓN
ANDALUCÍA	MALAGA	CRTS Y BANCO SECTORIAL DE TEJIDOS DE MÁLAGA	Banco	Tejido ovárico		Autorizado	31/07/2024		Datos del centro
ANDALUCÍA	MALAGA	HOSPITAL UNIV. REGIONAL DE MÁLAGA	Implante	Tejido ovárico		Autorizado	21/06/2026		Datos del centro
ANDALUCÍA	MALAGA	HOSPITAL UNIV. REGIONAL DE MÁLAGA	Obtención	Tejido ovárico		Autorizado	21/06/2026		Datos del centro
ARAGÓN	ZARAGOZA	BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS DE ARAGÓN	Banco	Tejido ovárico		Autorizado	27/08/'		Datos del centro
CATALUÑA	BARCELONA	BANC DE SANG I TEIXITS (BST)	Banco	Tejido ovárico		Autorizado	12/11/.		Datos del centro
CATALUÑA	BARCELONA	HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU	Obtención	Tejido ovárico		Autorizado	02/05/2016		Datos del centro
CATALUÑA	BARCELONA	HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU	Implante	Tejido ovárico		Autorizado	02/05/2016		Datos del centro
CATALUÑA	BARCELONA	HOSPITAL UNIVERSITARI GENERAL DE LA VALL D'HEBRON	Implante	Tejido ovárico		Autorizado	27/06/2016		Datos del centro
CATALUÑA	BARCELONA	USP INSTITUT UNIVERSITARI DEXEUS	Obtención	Tejido ovárico		Autorizado	22/07/2014		Datos del centro
CATALUÑA	BARCELONA	USP INSTITUT UNIVERSITARI DEXEUS	Implante	Tejido ovárico		Autorizado	22/07/2014		Datos del centro
COMUNIDAD VALENCIANA	VALENCIA	HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE	Obtención	Tejido ovárico	Autólogo,#3	Autorizado	30/04/2018		Datos del centro
COMUNIDAD VALENCIANA	VALENCIA	HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE	Implante	Tejido ovárico	Autólogo,#3	Autorizado	30/04/2018		Datos del centro

Fuente: Coordinaciones Autonómicas de Trasplantes.
Para corrección de errores u omisiones se ruega contactar con las mismas

Página 1 / 1

20 de enero de 2023

Fuente: página web Ministerio de Sanidad (37)

En el año 2003 se constituyó el Comité Técnico de Tejidos (CTT) como órgano consultivo de la ONT y de la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CIT-SNS) así como para las autorizaciones de distribución de tejidos. Las actividades con tejidos de origen humano en España son desarrolladas por diferentes organizaciones y profesionales. Las responsabilidades y roles vienen legalmente definidos en las Directivas Europeas aplicables a las actividades con tejidos y células (EUTCD), así como en la legislación nacional, Real Decreto-ley 9/2014. Los elementos clave sobre los que pivota el sistema son: Centros de obtención, Establecimientos de tejidos y Centros de Implante (36) los tres recogidos en el Real Decreto-ley 9/2014 (38). La ONT, sin perjuicio de las competencias de registro de las autoridades autonómicas, desarrolla y mantiene el Registro de Centros Autorizados para Extracción, Procesamiento e Implante de Células y Tejidos. A fecha 4 de septiembre 2020 aparecían como centros autorizados en España (37):

- 50 organizaciones registradas como establecimientos de tejidos autorizados en las CC. AA. (39 establecimientos de tejidos del SNS y 11 empresas distribuidoras reconocidas como tales).
- 229 organizaciones autorizadas como centros de obtención de los diferentes tipos de tejidos a nivel nacional.
- 622 organizaciones registradas como centros de implantes de tejidos autorizados.

1.2.3. Utilización

A nivel europeo, la GPC (Guía de Práctica Clínica) basada en la evidencia de la ESHRE realizó una encuesta en *SurveyMonkey* entre el Comité de representantes nacionales de la ESHRE (mayo de 2019). En total, obtuvieron 39 respuestas que proporcionaron datos de 30 países. Cuando los encuestados respondieron de forma diferente, o cuando

faltaba información, se pidió a los miembros del GDG (*Guideline Development Group*) o a los miembros de la coordinación del SIG (*Special Interest Group*) de preservación de la fertilidad que completaran la información:

En pacientes con cáncer, la criopreservación de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer está permitida en todos los países europeos (a partir de los datos recogidos), aunque en 2 países sólo se permite en un contexto de investigación (Bulgaria y Hungría), en otros está permitido bajo determinadas condiciones y en otros 2 países se permite, pero no se aplica (Irlanda y Chipre) (1).

En pacientes con enfermedades benignas, las opciones de preservación de la fertilidad son similares a las opciones de PF para pacientes con cáncer en la mayoría de los países. La CTO está permitida en 21 países, en 5 bajo determinadas condiciones (Austria, Francia, Lituania, Portugal y Turquía), en 2 en un contexto experimental o de investigación (Bulgaria y Hungría) y en uno no está implementado (Serbia) y en uno no regulado (Bélgica) (tabla 3 y 4).

Aunque en esta guía (1) se contempla que en España el procedimiento de CTO está permitido y no solo dentro de un contexto experimental, actualmente sólo está contemplando en este contexto de técnica experimental que requiere de un diseño de investigación (Real Decreto 120/2003, de 31 de enero), según Manual de Buena Práctica Clínica en Reproducción Asistida realizado por el Grupo de Interés de Ética y Buena Práctica de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) en 2016 y porque así se recoge en la LRHA (39).

1.2.4. Requerimientos de la técnica

Las mujeres candidatas para las intervenciones de preservación de la fertilidad serán atendidas por diferentes equipos clínicos. Existe acuerdo en que estos procedimientos sólo pueden aplicarse en el entorno de equipos multidisciplinares constituidos por oncólogos, oncólogos pediátricos, ginecólogos, cirujanos, facultativos con formación y experiencia en biología de la reproducción humana asistida, endocrinólogos, hematólogos, embriólogos clínicos y médicos especialistas para mujeres con enfermedades benignas. Además, es necesario personal de enfermería y personal de apoyo psicológico para la paciente y sus familias. Un psicólogo o consejero mejora la comunicación entre médicos y pacientes y ayuda a sus necesidades emocionales y a su capacidad de decisión. La derivación de las pacientes a estos equipos es clave para ser informadas y tener la oportunidad de preservar la fertilidad (1, 3).

Para garantizar las máximas expectativas de éxito posibles, los equipos deben tener la suficiente experiencia, debido a la reconocida existencia de una importante curva de aprendizaje en las técnicas quirúrgicas y de laboratorio. Además, la CTO debería ser ofertada de forma exclusiva en laboratorios con experiencia específica e instalaciones adecuadas para proporcionar la criopreservación del tejido ovárico y su almacenamiento para el posterior autotrasplante, bajo las normas establecidas (1).

El almacenamiento de tejido ovárico está menos definido que otro tipo material reproductivo (ovocitos y/o embriones). En la encuesta realizada por la ESHRE a 30 países europeos, 8 (29.6%) de los 27 países encuestados comunicaron límites para el almacenamiento, en su mayoría de 10 años y prorrogables. Para el uso del tejido ovárico almacenado, 12 (44.4%) de 27 países informaron de que no estaba regulado, no estaba incluido en la legislación o no estaba definido, 8 (29.6%) países declararon que no había límite, 7 países (25.9%) aplican un límite de edad entre 40 y 50 años.

En general, la GPC de la ESHRE señala que las normativas relativas a la duración del almacenamiento de los materiales de reproducción son muy variables en toda Europa. Algunos países también tienen diferentes regulaciones de almacenamiento para diferentes materiales. Aunque a menudo se aplica una duración de almacenamiento, ésta puede complementarse con un límite de edad superior para su uso. Finalmente indican que, dada la temprana edad a la que puede producirse la PF, la a menudo corta duración de almacenamiento permitida (5-10 años en muchos países) es inapropiada, y la legislación debería centrarse más en una edad máxima de uso. En España, reportan que la duración del almacenamiento no limitado y la edad límite para utilizar el material almacenado no está especificado en la legislación y en la práctica actual está en 50 años (1), que es lo recomendado por las diferentes asociaciones científicas (ESHRE, ASEBIR, SEF). Los estándares de la Asociación Española de Bancos de Tejidos de 2008, en el capítulo correspondiente a Tejido ovárico (capítulo XI), refiere en el apartado de caducidad que “si el almacenamiento se realiza en fase vapor o líquida de nitrógeno, el período de almacenamiento se considera indefinido” (40). Esta misma asociación a día de hoy establece los estándares de calidad recogidos en la *Guide to the quality and safety of Tissues and Cells for human application*, publicada en 2022 por la *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM)* (41).

1.2.5. Financiación de la tecnología

La GPC de la ESHRE (1), recogió los datos de cobertura de la CTO en su encuesta realizada en 30 países europeos. **En las pacientes con cáncer**, la financiación sin coste para el paciente fue referenciada en 9 países (30%), Dinamarca, Francia, Italia, Holanda, Noruega, Portugal, Eslovenia, España, Suecia, Hungría (en ensayo clínico), en 7 países (0.23%) va a depender de diferentes circunstancias como los gastos del almacenamiento, etc. (Austria, Bélgica, Finlandia, Lituania, Serbia, Turquía y Reino Unido) y en 12 (40%) el nivel de cobertura implica gastos para el paciente (Bulgaria, Chipre, República Checa, Georgia, Alemania, Irlanda, Montenegro, Polonia, Rumania, Federación Rusa, Suiza y Ucrania). En cuanto a las condiciones en las que se permiten o se reembolsan las intervenciones de PF, éstas están relacionadas sobre todo con las características del paciente (enfermedad, pronóstico, edad) o con los límites del número de tratamientos (número de ciclos, primer hijo). Tablas 3 y 4.

En pacientes con patología benigna, las condiciones generales para la aplicación de la PF en pacientes con enfermedades benignas incluyen los tratamientos gonadotóxicos programados, el impacto predecible sobre la fertilidad o (el riesgo de) la disminución

de la reserva ovárica. Además, existen restricciones en cuanto a las características de las pacientes, el número de tratamientos y las restricciones específicas sobre la criopreservación de embriones, que parecen coincidir con las de las pacientes con cáncer. De los 30 países encuestados, de uno no hay datos (Croacia), en 9 (30%) la CTO estaría financiada (Dinamarca, Francia, Holanda, Noruega, Portugal Eslovenia, España, Suecia y Suiza), en 8 (0.27%) dependería de determinadas condiciones como tasas de almacenamiento, etc. (Austria, Bélgica, Finlandia, Hungría, Italia, Serbia, Turquía y Reino Unido) y en 12 (40%) implicaría costes para los pacientes (Bulgaria, Chipre, República Checa, Georgia, Alemania, Irlanda, Lituania, Montenegro, Polonia, Rumania, Federación Rusa y Ucrania). Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Opciones de preservación de la fertilidad para pacientes con cáncer (por país) e información sobre los costes para los pacientes (información actualizada en 2020)

Criopreservación de tejido ovárico		
País	Situación	Proporcionado sin costes para los pacientes
Austria	V	No ⁸
Bélgica	V	Reembolso bajo condiciones ^{1,2}
Bulgaria	V - INVESTIGACIÓN	No
Croacia	No implementado	
Chipre	V	No
República Checa	V	No
Dinamarca	V	Sí
Finlandia	V	No ¹¹
Francia	(M) ³	Sí
Georgia	V	No
Alemania	V	No
Hungría	V - INVESTIGACIÓN	Sí (ensayo clínico)
Irlanda	V - servicio no disponible	No
Italia	V	Sí
Lituania	V	No, parcialmente
Montenegro	V	No
Países Bajos	V	Sí
Noruega	V	Sí
Polonia	V	No
Portugal	V	Sí
Rumanía	V	No
Federación Rusa	V	No
Serbia	(M)	Bajo condiciones
Eslovenia	V	Sí
España	V	Sí
Suecia	V	Sí

Criopreservación de tejido ovárico		
País	Situación	Proporcionado sin costes para los pacientes
Suiza	V	No
Turquía	V	No ⁶
Ucrania	V	No
Reino Unido	Sí –pero con dotación variable	Sí –pero con dotación variable
V	Permitido	
(V)	Permitido bajo condiciones (especificadas cuando están disponibles)	
X	No permitido	
V - INVESTIGACIÓN	Permitido como procedimiento experimental o en un contexto de investigación	
1	Condiciones relacionadas con la edad	
2	Condiciones relacionadas con el número de tratamientos	
3	Condiciones relacionadas con el pronóstico / en función de la indicación explicadas en la reunión de consulta multidisciplinar	
4	Condiciones relacionadas con el primer hijo	
5	Afecciones relacionadas con el tipo de enfermedad	
6	Según el centro de IFV	
7	Sólo para parejas legalmente casadas Tasas de almacenamiento	
8	Los costes de la medicación están cubiertos (por las empresas)	
9	Sí, en el marco del Servicio Nacional de Salud, pero no si se realiza en un centro privado Reembolso parcial	

Fuente: Elaboración propia a partir de la GPC ESHRE (1)

Tabla 4. Opciones de preservación de la fertilidad para pacientes con enfermedades benignas (por país) e información sobre los costes para los pacientes (información actualizada en 2020)

Criopreservación de tejido ovárico		
País	Situación	Proporcionado sin costes para los pacientes
Austria	(V) ¹	No ⁹
Bélgica	V (no regulado)	Reembolso bajo condiciones ^{1,3,10}
Bulgaria	V - INVESTIGACIÓN	No
Croacia	No implementado	
Chipre	V	No
República Checa	X	No
Dinamarca	V	Sí
Finlandia	V	No ¹¹
Francia	(V) ^{2,3}	Sí
Georgia	V	No
Alemania	V	No
Hungría	V - INVESTIGACIÓN	Reembolso bajo condiciones
Irlanda	V	No
Italia	V	Reembolso bajo condiciones

Criopreservación de tejido ovárico		
País	Situación	Proporcionado sin costes para los pacientes
Lituania	(V) ⁵	No
Montenegro	V	No
Países Bajos	V	Sí
Noruega	V	Sí
Polonia	V	No
Portugal	(V)	Sí
Rumanía	V	No
Federación Rusa	V	No
Serbia	No implementado	Reembolso bajo condiciones
Eslovenia	V	Sí
España	V	Sí
Suecia	V	Sí
Suiza	V	Sí ¹³
Turquía	(V) ⁶	No ⁷
Ucrania	V	No
Reino Unido	V	Sí –pero con dotación variable
V	Permitido	
(V)	Permitido bajo condiciones (especificadas cuando están disponibles)	
X	No permitido	
V - INVESTIGACIÓN	Permitido como procedimiento experimental o en un contexto de investigación	
1 Indicación médica necesaria	8. Sólo para parejas legalmente casadas	
2 Restricciones a las indicaciones	9. Tasas de almacenamiento	
3 Restricciones de edad	10. Condiciones relacionadas con el número de tratamientos	
4 Deterioro previsible de la fertilidad	11. Reembolso parcial	
5 Enfermedades raras	12. Sí, en el marco del Servicio Nacional de Salud, pero no si se realiza en un centro privado	
6 Disminución de la reserva ovárica o factores de riesgo de disminución de la reserva ovárica	13. En Suiza, a partir del 01.07.2020, la criopreservación de ovocitos maduros y tejido ovárico está cubierta por el seguro de enfermedad (obligatorio para todos los ciudadanos suizos) hasta los 40 años cuando el riesgo de amenorrea inducido por el tratamiento gonadotóxico es >20%	
7 Dependiendo del centro de FIV		
Fuente: Elaboración propia a partir de la GPC ESHRE (1)		

2. Alcance y objetivo

Este informe tiene como población diana a mujeres y a niñas pre y pospúberes en las que se indique un tratamiento de preservación de la fertilidad por presentar procesos oncológicos o no oncológicos, cuyos tratamientos podrían conducir a esterilidad. La técnica de preservación de la fertilidad a evaluar será la criopreservación seguida del autotrasplante de tejido ovárico.

Va dirigido a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, a la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación del SNS, a los responsables de autorización de las técnicas de las CC. AA. y a los diversos profesionales sanitarios implicados en el tratamiento o manejo de estas pacientes.

2.1. Objetivos principales

Realizar una revisión sistemática para evaluar la efectividad y seguridad clínica de la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico en mujeres adultas y niñas pre y pospúberes que requieran preservar la fertilidad en procesos oncológicos como no oncológicos asociados a la disminución de la reserva ovárica.

2.2. Objetivos secundarios

Realizar una encuesta a nivel nacional para analizar el grado de implantación de la técnica en las diferentes CC. AA. de nuestro país, conocer el número potencial de usuarias de la técnica, y recoger la información relacionada con los costes del procedimiento.

3. Método

3.1. Metodología de elaboración del informe

3.1.1. Pregunta de investigación

Para contestar el objetivo de este informe se realizó una revisión sistemática de la literatura para analizar la evidencia científica más reciente. La pregunta de investigación formulada fue conocer la efectividad y seguridad clínica de la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico en mujeres adultas y niñas pre y pospúberales que requieran preservar la fertilidad en procesos oncológicos como no oncológicos asociados a la disminución de la reserva ovárica. Esta pregunta se formuló en formato PICOD (pacientes, intervención, comparador, resultados y diseño de los estudios) y se muestra desarrollada en la tabla 5.

Tabla 5. Pregunta de investigación en formato PICOD

Descripción	Alcance
Población	Mujeres adultas, niñas pre y pospúberales que por razones médicas, procesos oncológicos o no oncológicos, quieran preservar la fertilidad.
Intervención	Criopreservación de tejido ovárico y posterior autotrasplante.
Comparación	Otras técnicas de preservación de la fertilidad. Sin comparador, si es población sin alternativa.
Variables de resultados (outcomes)	<p>Eficacia/efectividad clasificada por grupo de edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Críticas:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Nacidos vivos - Calidad de vida • <u>Importantes:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Restauración de la función ovárica - Inducción de la pubertad en niñas y adolescentes <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones y efectos adversos directamente relacionados con la intervención tanto en la extracción de tejido como en el autotrasplante a corto y largo plazo. • Procesos oncológicos relacionados con la reintroducción de células malignas que sobrevivan a la criopreservación y que potencialmente podrían trasplantarse nuevamente a la paciente, especialmente en pacientes con leucemia y linfoma. • Nacidos vivos con anomalías congénitas después del procedimiento. • Procesos oncológicos en enfermedades hormono-sensibles que se vean alteradas en el embarazo. • Embarazos interrumpidos/abortos. <p>Costes:</p> <p>De los procedimientos quirúrgicos para la extracción del tejido ovárico, del proceso de criopreservación y almacenamiento del tejido, y de su implante posterior.</p>
Diseño de los estudios	<p>Revisiones sistemáticas y metanálisis.</p> <p>Estudios comparativos: ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs), estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes y estudios de casos y controles.</p> <p>Estudios no comparativos: observacionales, registros y series de casos.</p> <p>Estudios de evaluación económica, coste-efectividad y/o impacto presupuestario.</p>

3.1.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

En mayo de 2021 se realizó una búsqueda exploratoria de la literatura con el fin de localizar revisiones sistemáticas, GPC, y/o informes de evaluación de tecnologías

sanitarias. Se recuperó una GPC reciente, basada en la evidencia y de buena calidad metodológica, realizada por la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) sobre la preservación de la fertilidad femenina publicada en el año 2020 (1). Se trata de una GPC muy amplia y exhaustiva que abarca todas las posibles alternativas para preservar la fertilidad (criopreservación de tejido ovárico, embriones y ovocitos) en mujeres con procesos oncológicos y no oncológicos, transgénero y/o por pérdida de fertilidad relacionada con la edad. Entre sus preguntas de investigación se evaluaba la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico en mujeres diagnosticadas con cáncer o condiciones benignas que requieran tratamiento gonadotóxico que pueda repercutir de forma negativa en la fertilidad de las pacientes. Esta pregunta de investigación se ajustó a los objetivos del presente informe y por ello esta GPC ha sido tomada como documento de referencia para realizar esta revisión sistemática. La búsqueda incluida en esta GPC se realizó sin límite temporal hasta noviembre de 2019, y sin restricción por población ni intervención de comparación, por lo que, en este estudio se procedió a actualizar esta búsqueda con los mismos criterios descritos en su metodología en mayo de 2022. Como nuestro objetivo también contemplaba los estudios que compararan la CTO con otras técnicas para la preservación de la fertilidad y en cualquier tipo de población (prepuberal y pospuberal), se reprodujo la búsqueda realizada por la GPC ESHRE para recuperar dichos estudios en los últimos 10 años (desde 2012), ya que se estimó centrar la búsqueda solo en la evidencia más actual.

En la fase final de este informe, en diciembre de 2022, se procedió a realizar una actualización de la búsqueda para recuperar e incorporar la evidencia más reciente.

Las GPC se buscaron en el repositorio internacional G-I-N, y en la *European Society of Human Reproduction and Embryology*.

Las estrategias de búsqueda de la GPC seleccionada se reprodujeron en las bases de datos generales Medline (Pubmed), Embase (Ovid) y en la base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane Library (Wiley).

Los términos libres y descriptores utilizados fueron aquellos relacionados con cáncer como cancer, tumor, neoplasm, etc, términos relacionados con las patologías como *Systemic lupus erythematosus*, *Granulomatosis with polyangiitis*, *Rheumatoid arthritis*, entre otros, y los relacionados con la intervención *ovarian tissue cryopreservation*, *ovarian tissue surgery*, *ovarian tissue transplantation*, *ovarian tissue freezing*, *ovarian cortex cryopreservation*. Las estrategias de búsqueda pueden consultarse con detalle en el anexo A.

Esta estrategia de búsqueda se ejecutó de nuevo antes de la publicación del informe en diciembre de 2022 con el fin de no perder ningún estudio recientemente, publicado durante el proceso de redacción.

Los resultados obtenidos en las bases de datos bibliográficas se volcaron a un gestor bibliográfico (EndNote 20.3) con la finalidad de eliminar duplicados y realizar la gestión bibliográfica en la redacción del informe.

3.1.3. Criterio de selección de estudios

La realización de este informe siguió la metodología descrita en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” (42) realizada dentro de Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS). Antes del desarrollo del informe se elaboró un protocolo donde se recogían ítems como los participantes, los revisores externos, el alcance y objetivos, la pregunta de investigación, la metodología del informe y el cronograma del proyecto que fue aprobado por el Ministerio de Sanidad.

Los artículos fueron seleccionados según una serie de criterios de inclusión/exclusión previamente definidos y basados en la pregunta de investigación PICOD (pacientes, intervención, comparación, resultados y diseño del estudio). Tabla 5.

3.1.4. Síntesis de la evidencia

La síntesis se realizó en función del tipo de evidencia localizada. Al recuperar solo series de casos no fue posible realizar un metanálisis y se procedió a elaborar una síntesis cualitativa, volcando su información en tablas de evidencia (anexo B) donde se recogieron los datos más relevantes, así como el nivel de calidad de evidencia científica y el riesgo de sesgo (anexo c). Tabla 6.

Tabla 6. Datos del formulario de extracción de datos

Información general	Fecha de la extracción de los datos e identificación de la persona que extrae la información
	Título, autores, revista y otros detalles del estudio
Información específica	Características de los estudios <ul style="list-style-type: none">• Objetivos• Características de la población, criterios de inclusión/exclusión y tamaño de la muestra• Diseño y calidad metodológica del estudio• Pérdidas en el seguimiento• Datos de la intervención• Duración del seguimiento• Medidas del efecto
Medidas de resultado	Se recogieron las medidas de resultados de efectividad, seguridad y costes descritas en la pregunta de investigación (tabla 5).

3.1.5. Valoración de la evidencia

La evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos se realizó siguiendo las recomendaciones de la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” (42).

Las herramientas de valoración de la calidad de la evidencia empleadas fueron el AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess Reviews*) (43), para las revisiones sistemáticas, que es una lista de verificación que consta de 16 preguntas, con dominios críticos como el protocolo registrado, de la adecuación de la búsqueda bibliográfica, de la justificación para excluir estudios individuales, del riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la

revisión, la idoneidad de los métodos metanalíticos (si existe metanálisis), la consideración del riesgo de sesgo al interpretar los resultados de la revisión y la evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación. Y la escala del IHE (*Institute of Health Economics*) diseñada para valorar la calidad de la serie de casos y que consiste en una lista de verificación de 18 preguntas sobre los puntos críticos a tener en cuenta en el diseño de estos estudios que fue consensuado mediante la técnica Delphi (44). La calidad de la GPC se valoró empleando la herramienta (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) AGREE II que determina su rigor metodológico y transparencia (45). La valoración de riesgo de sesgo completa para todos los estudios incluidos se muestra en el anexo C.

Las variables fueron valoradas mediante el sistema GRADE (anexo D), que clasifica la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a la calidad de la evidencia (46, 47). Inicialmente se clasifica en alta o baja, según provenga de estudios experimentales u observacionales y posteriormente, y según una serie de consideraciones, esta evidencia puede ser finalmente alta, moderada, baja o muy baja.

3.2. Extensión del uso de la tecnología en España.

3.2.1. Identificación de centros que realizan el procedimiento

En primer lugar y para conocer el grado implementación de la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico en las diferentes CC. AA., fue necesario identificar en qué centros de nuestro país se estaba realizando este procedimiento. Para este objetivo, a través de la Secretaría de la RedETS del Ministerio de Sanidad, se envió un primer correo a las diferentes CC. AA., explicando los objetivos del presente informe y solicitando información sobre la relación de los posibles centros que pudieran estar realizando la técnica en su comunidad autónoma.

3.2.2. Elaboración de una encuesta semiestructurada

Para recabar la información sobre cómo se está realizando este procedimiento se optó por realizar un cuestionario semiestructurado (combinación de preguntas cerradas de tipo dicotómico o múltiple, y abiertas) diseñado en colaboración con la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. En esta encuesta se plantearon preguntas concretas y objetivas que no tuvieron en cuenta la opinión de los investigadores. Se realizaron un total de 13 preguntas dirigidas a recabar información sobre el centro y todo el proceso de en su conjunto, desde la extracción del tejido ovárico, el procedimiento de criopreservación empleado, el almacenamiento del tejido, su posterior autotrasplante y seguimiento. Además, se preguntó cuál podría ser el número potencial de usuarias de la técnica, así como los costes asociados a la misma. El cuestionario completo se muestra en el anexo E.

3.2.3. Difusión de la encuesta

El cuestionario fue trasladado a una encuesta en formato electrónico a través del Servicio de Informática del Servicio Gallego de Salud para enviarla vía *on line* y así facilitar su difusión y análisis de los datos. Todo el proceso fue llevado a cabo teniendo en cuenta el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos)(48) y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (49).

Posteriormente, desde la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, se contactó con el listado de centros referenciados por las diferentes CC. AA. vía correo electrónico explicando el cuestionario y su finalidad, adjuntando un link de acceso directo a la encuesta para facilitar el acceso a la misma y su contestación.

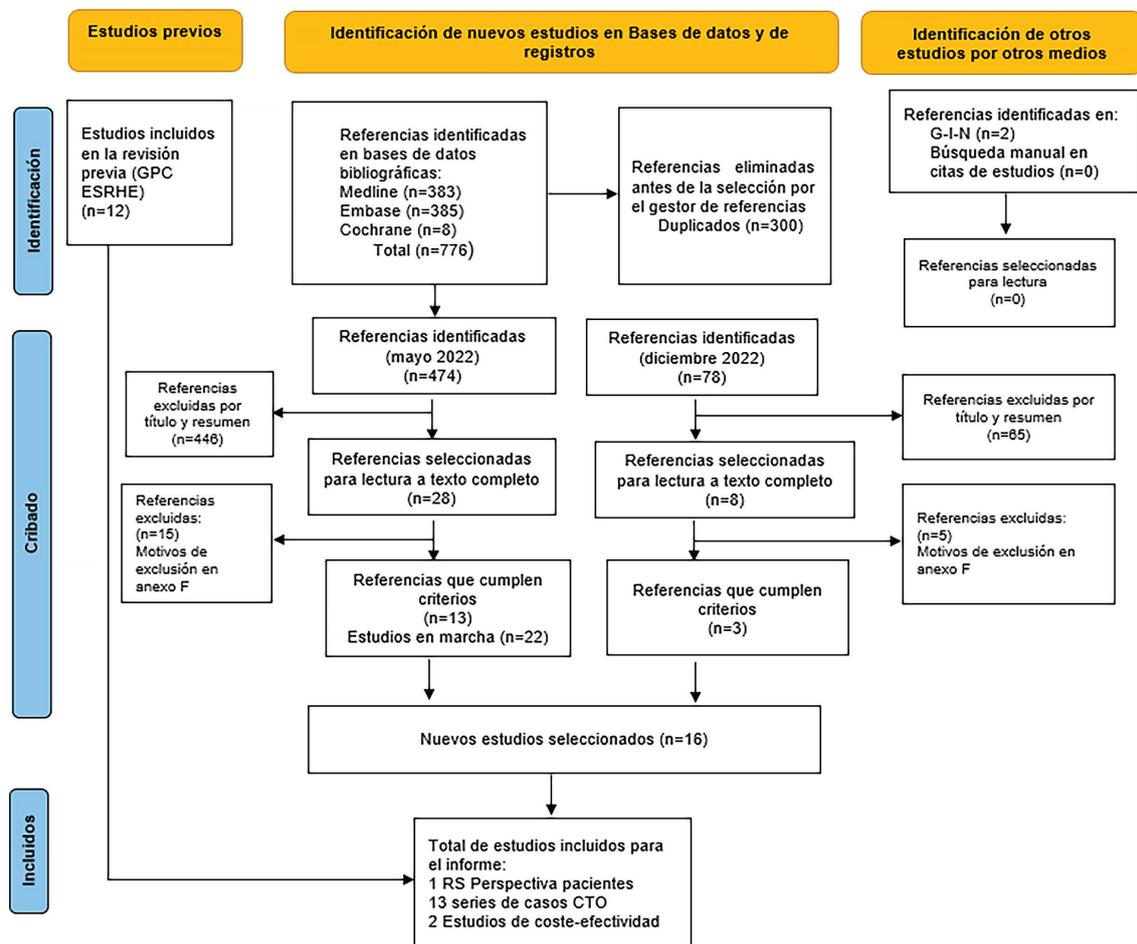
4. Resultados

4.1. Descripción de la evidencia disponible

4.1.1. Resultados de la búsqueda

La actualización del apartado de la criopreservación de tejido ovárico de la GPC de la ESHRE sobre la “Preservación de la fertilidad femenina” publicada en el año 2020 (1) recuperó un total de 474 estudios, una vez eliminados los duplicados. Figura 3 según PRISMA (50).

Figura 3. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica para estudios de efectividad y seguridad



Fuente: Page, 2021 (50).

Tras la lectura de los títulos y resúmenes se seleccionaron 28 para lectura a texto completo, de los que se incluyeron finalmente 13 estudios para evaluar la efectividad y seguridad de este procedimiento. Los estudios seleccionados incluían a 4 centrados en

población pospuberal (51-54); uno en población pediátrica y adolescente (33) y 5 en ambas poblaciones (55-59).

La actualización de esta búsqueda, en diciembre de 2022, localizó 78 referencias de las que se seleccionaron ocho estudios para su lectura a texto completo, de los que se incluyeron tres series de casos, dos en población pospuberal (6, 63) y uno que también incluyó prepuberales (64). Ninguno de ellos comparó la CTO con otra técnica para la PF. Se localizaron 3 estudios en marcha (52, 65, 66) cuyas características completas se reflejan en el apartado 4.5.

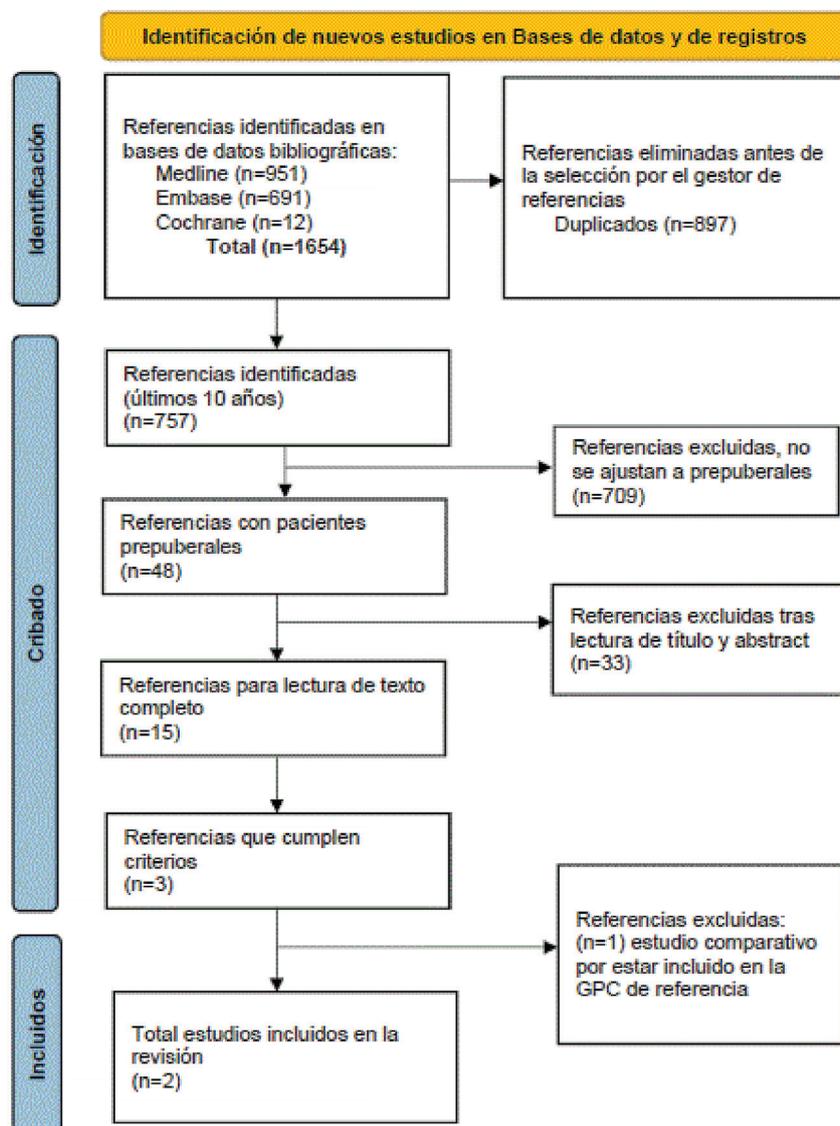
Además, se seleccionaron 2 publicaciones sobre estudios de coste-efectividad (60, 61), y una revisión sistemática recogió la perspectiva del paciente (62). Por lo tanto, se incluyeron un total de 16 publicaciones.

Por otra parte, la revisión de los estudios incluidos en la búsqueda empleada por la GPC del a ESHRE (1) para recuperar aquellos estudios que compararan el procedimiento de CTO frente a cualquier intervención y población, y con un límite de 10 años, localizó un total de 757 estudios. De estos solo se localizó un estudio comparativo que evaluó la efectividad de la vitrificación de ovocitos con la de la criopreservación y trasplante de corteza ovárica en mujeres sometidas a tratamientos gonadotóxicos (67).

La búsqueda de CTO y TTO en población pediátrica recuperó 48 estudios de los que se seleccionaron 15 para su lectura a texto completo. Finalmente, se incluyó una revisión sistemática (68) centrada en pacientes prepuberales y 1 estudio observacional no incluido en la misma (69). Figura 4 según recomendaciones PRISMA (50).

Por tanto, para la realización de este informe se incluyeron un total de 19 publicaciones. Los estudios excluidos y su motivo se detallan en el anexo F.

Figura 4. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica para estudios en paciente prepuberales entre 2012-2019.



Fuente: Page, 2021 (50).

4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

La calidad metodológica de la GPC “Preservación de la fertilidad femenina” realizada por la ESHRE en el año 2020 (1) fue evaluada a través de la herramienta AGREE II (45) específicamente diseñada para valorar la calidad de las GPC. La puntuación global obtenida fue elevada con un 91.7%, y por dominios destaca la claridad y la independencia editorial, siendo su peor puntuación en el dominio de aplicabilidad (tabla 7). La valoración completa se detalla en el anexo C.

Tabla 7. Resultados de la herramienta AGREE

Dominios (área)	Puntuación. Área total (%)
Alcance / Objetivo	97.2
Participación	94.4
Rigor	85.4
Claridad	100
Aplicabilidad	56.3
Independencia Editorial	100
Evaluación global de la guía	91.7
Fuente: elaboración propia.	

La GPC de la ESHRE (1) es un documento exhaustivo que aborda los diferentes procedimientos empleados para preservar la fertilidad femenina en población pospuberal, tanto en procesos oncológicos como no oncológicos, así como en pacientes transgénero y en mujeres que quieren preservar sus ovocitos por pérdida de fertilidad asociada a la edad. En concreto, para nuestro informe se ha empleado el apartado que evaluó la técnica de criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico, y cuya pregunta de investigación fue: **¿Debería emplearse la CTO para preservar la fertilidad comparada con no realizar ninguna intervención?** Para contestar esta pregunta incluyeron un total de 37 publicaciones que se correspondieron con metanálisis, revisiones sistemáticas y estudios observacionales, así como diferentes publicaciones empleadas para contestar a su pregunta de investigación y elaborar sus recomendaciones. En total incluyeron 2 revisiones sistemáticas (2, 70) y 10 estudios de tipo observacional que analizaron la efectividad y seguridad de la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico (33, 67, 71-78), no localizaron ningún ECA. El número de pacientes incluidas osciló entre los 255 y los 318 en las revisiones sistemáticas, y entre 14 y 800 en los estudios observacionales. Las características de estas publicaciones se muestran en la tabla 8.

El presente informe, además de utilizar como comparador la no realización de ninguna técnica, evalúa la **CTO frente a cualquier técnica o procedimiento** que tenga como finalidad la preservación de la fertilidad. La búsqueda específica dirigida para esta localizar esta información solo recuperó un estudio comparativo, realizado por Díaz-García, et al. y publicado en el año 2018 (67) que ya estaba incluido en la GPC de la ESHRE (1). Se trata de un estudio observacional prospectivo realizado en España entre los años 2005 y 2015 en candidatas a quimio/radioterapia que se incorporaron a un programa de preservación de la fertilidad y que incluyó a 1024 pacientes sometidas a vitrificación de ovocitos y 800 a criopreservación y trasplante de corteza ovárica. De estas, 49 pacientes utilizaron los ovocitos vitrificados tras un tiempo medio de almacenamiento de 3.9 años y 44 pacientes de la cohorte de CTO, 44 buscaron el embarazo tras un tiempo medio de almacenamiento de 5.5 años.

Tabla 8. Características de los estudios incluidos en la GPC de la ESHRE

Referencia	Tipo de estudio / Objetivo/ metodología	Pacientes	Intervención	Variables de resultado
Pacheco, 2017 (2)	<p>Revisión sistemática y metanálisis</p> <p>Objetivo:</p> <p>Determinar las características epidemiológicas y las tasas de éxito del autotrasplante de tejido ovárico (TTO) con tejido previamente criopreservado.</p> <p>Periodo de búsqueda:</p> <p>1999-octubre 2016</p> <p>Bases de datos consultadas</p> <p>PubMed, EMBASE, y Cochrane Library, publicaciones en inglés.</p>	<p>N=255 pacientes.</p> <p>N=19 estudios incluidos.</p>	<p>N=309 TTO con tejido criopreservado</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Restauración de la función endocrina. • Restauración de la fertilidad.
Gellert, 2018 (70)	<p>Revisión sistemática + nuevos datos del grupo danés (48 mujeres).</p> <p>Objetivo:</p> <p>Recabar información sobre las pacientes que reciben trasplante de tejido ovárico (TTO) con tejido congelado/descongelado, con respecto a la edad, el diagnóstico, el lugar del trasplante, el resultado de la fertilidad y los posibles efectos secundarios</p> <p>Periodo de búsqueda:</p> <p>Sin límite temporal y hasta diciembre 2017</p> <p>Bases de datos consultadas:</p> <p>En PubMed, publicaciones en inglés.</p>	<p>N=318 pacientes</p>	<p>N=360 TTO con tejido criopreservado</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguridad: recurrencia de la enfermedad. • Indicación, localización del trasplante y cantidad de tejido trasplantado. • Restauración de la función endocrina y Fertilidad.
Dittrich, 2013 (78)	<p>Observacional retrospectivo.</p> <p>Objetivo:</p> <p>Combinar la estimulación ovárica con la posterior extracción de tejido ovárico el día de la recuperación de ovocitos y examinar la calidad del tejido ovárico, el número y la calidad de los ovocitos, los requisitos de tiempo y la seguridad de la estrategia</p> <p>Estimulación ovárica y CTO justo después de la extracción de óvulos</p>	<p>N=14 pacientes entre 24 y 35 años de edad (mediana 29).</p>	<p>Estimulación ovárica y OCT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones quirúrgicas. • Sección histológica de tejido precongelado.
Schmidt, 2013 (77)	<p>Encuesta</p> <p>Objetivo:</p> <p>Describir la fertilidad y la función ovárica en 143 mujeres adultas sobrevivientes de cáncer con un solo ovario debido a la criopreservación del otro.</p>	<p>N=143 pacientes que se sometió a CTO (ooforectomía).</p>	<p>CTO</p>	<p>Función ovárica después del procedimiento.</p>
Lotz, 2016 (76)	<p>Encuesta</p> <p>Objetivos:</p> <p>Realizar una encuesta de pacientes a las que se les ha realizado CTO en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Erlangen, con el fin de obtener información sobre: por qué las pacientes optan por la preservación de la fertilidad; su fertilidad actual; intentos de embarazo y resultados; y sus planes previstos para el tejido ovárico crioconservado.</p> <p>Respuesta del 45%</p> <p>Media período de seguimiento: 6 años.</p>	<p>N=306 pacientes con CTO (1998 -2016).</p> <p>Edad: 7 -49 años.</p>	<p>CTO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis descriptivo de la encuesta.
Paradisi, 2016 (75)	<p>Observacional prospectivo casos y controles</p> <p>Objetivo:</p> <p>Identificar parámetros endocrinos y biométricos como criterios de selección adicionales para CTO.</p>	<p>N=191 pacientes con cáncer antes de la quimiorradioterapia y CTO.</p> <p>N=43 controles.</p>	<p>CTO Control</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reserva ovárica • Función ovárica.

Referencia	Tipo de estudio / Objetivo/ metodología	Pacientes	Intervención	Variables de resultado
Jadoul, 2017 (74)	Observacional retrospectivo y encuesta Objetivo: Determinar la efectividad de la CTO. Cuestionario enviado a 451 pacientes (tasa respuesta 31.7%)	N=545 pacientes sometidas a CTO entre abril de 1997 y diciembre 2013. Edad media: 22.3 ± 8,8 años (rango: 6 meses- 39 años).	CTO y autotrasplante	<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones. • Análisis descriptivo • Satisfacción
Díaz-García, 2018 (67)	Estudio de cohortes Objetivo: Comparar la eficacia de la vitrificación de ovocitos (VO) con la de la criopreservación y trasplante de corteza ovárica (CTO) en mujeres sometidas a tratamientos gonadotóxicos.	N=800 CTO N=1024 (VO).	CTO y VO entre 2005 y 2015.	<ul style="list-style-type: none"> • Nacidos vivos. • Embarazos. • Abortos.
Lambertini, 2018 (73)	Observacional retrospectivo (análisis retrospectivo de dos estudios prospectivos que investigaron la criopreservación de ovocitos y la criopreservación de tejido ovárico en pacientes con cáncer de mama temprano recién diagnosticado). Objetivo: Evaluar el potencial reproductivo y el rendimiento de las estrategias de preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama con mutación BRCA.	N=101 pacientes sometidas a PF y con conocimiento de su estatus con la mutación BRCA. Media de edad: 31 años.	N=72 CTO N=29 Criopreservación ovocitos	Reserva ovárica (HAM) y CTO comparado entre pacientes con mutación BRCA y sin mutaciones.
Bystrova, 2019 (72)	Observacional prospectivo Objetivos: Analizar sitios heterotópicos en busca de hormonas séricas y crecimiento de folículos para estimar la longevidad del trasplante y las perspectivas de concepción asistida -Trasplante heterotópico de tejido ovárico criopreservado en diferentes localizaciones: antebrazo (2 casos), pared abdominal (11 casos), revestimiento peritoneal (3 casos). -Seguimiento: 36 meses.	N=16 pacientes	TTO heterotópico	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclo menstrual y nivel hormonal. • Resultados reproductivos.
Poirot, 2019 (33)	Observacional retrospectivo Objetivo: Eficacia de la CTO y TTO en corteza ovárica previamente expuesta a quimioterapia.	N=31 pacientes consecutivos que realizó TTO (22 con quimioterapia previa a CTO).	TTO en pacientes con deseo de tener descendencia.	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperación de la función ovárica (RFO). • Tasa de embarazos.
Hoekman, 2020 (71) (Posterior a la búsqueda)	Estudio de cohortes Objetivo: Presentar las experiencias clínicas y evaluar el seguimiento a largo plazo de la criopreservación de ovarios para mejorar la selección de futuras pacientes.	N=69 pacientes que sometidas a CTO entre 2012 y 2015.	CTO y TTO.	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de insuficiencia ovárica prematura después de CTO • Resultados reproductivos después TTO

Abreviaturas: HAM: hormona antimülleriana, CTO: criopreservación tejido ovárico, TTO: trasplante tejido ovárico, RFO: recuperación función ovárica, VO: vitrificación de ovocitos, PF: preservación de la fertilidad
Fuente: elaboración propia a partir de los datos de la ESHRE (1).

- Actualización de la información de la guía de la ESHRE

La actualización de la información sobre la efectividad y seguridad de la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico reportado por la guía de la ESHRE (1), incluyó 13 estudios de tipo observacional correspondiéndose todos con series de casos. El tamaño muestral es variable, si bien se observa una tendencia a un mayor número de casos incluidos en las series de más reciente publicación, como los estudios de Fabbri et al. (64) y Colmorn et al. (63) publicados en 2022 y que reportan más de 20 años de experiencia y más de 1000 pacientes a las que se les realizó la CTO. No obstante, el número final de estas pacientes

que posteriormente solicitan el autotrasplante de tejido ovárico sigue siendo relativamente bajo, destacando la serie de Lotz et al. (6) del estudio fertiPROTEKT que engloba 158 centros y que reporta datos de 196 pacientes que llevaron a cabo la CTO y TTO.

La mayor parte de estos estudios fueron realizados en mujeres pospuberales y seis también incluyeron pacientes prepuberales (33, 56-59, 64).

La calidad de estos estudios fue valorada a través de la escala de valoración de la evidencia para series de casos IHE que consiste en una lista de verificación de 18 preguntas sobre los puntos críticos a tener en cuenta en el diseño de estos estudios (44). Entre estos se valora la población de estudio, la intervención, las medidas de resultado, el análisis estadístico, los resultados y las conclusiones, así como los conflictos de intereses y la fuente de financiación.

En función de esta escala, ninguno de los estudios obtuvo la máxima puntuación, con un resultado máximo entre 10 y 16 respuestas positivas de las 18 preguntas que comprenden el checklist. La valoración de riesgo de sesgo completa de estos estudios se muestra en el anexo C.

Puesto que esta la GPC de la ESHRE no incluyó la población prepuberal, se revisó su búsqueda con un límite temporal de 10 años (desde 2012) para localizar los estudios más recientes que abordaran esta población de estudio. Se localizaron 48 estudios que hacían alusión a esta pacientes pediátricas o adolescentes y se seleccionaron 15 para su lectura a texto completo, de estos cumplieron con los criterios de inclusión 2 publicaciones: una revisión sistemática realizada por Corkum et al., 2019 (68) y la serie de casos de Imbert et al. de 2014 (69) y no incluida en esta revisión. Tablas de evidencia en anexo B.

La revisión sistemática fue valorada por la herramienta AMSTAR-2 (43) para la valoración del riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas de estudios de intervención aleatorizados y no aleatorizados. Teniendo en cuenta los criterios de valoración de esta herramienta, la evaluación global de la revisión sistemática de Corkum et al. (68) fue considerada como críticamente baja puesto que no se tuvieron en cuenta criterios considerados críticos, como la falta de metanálisis, ni valoración de los estudios incluidos, tampoco proporciona un resumen preciso y completo de los estudios disponibles que abordan la cuestión de interés. En el anexo C se muestra la valoración de riesgo de sesgo de esta revisión sistemática.

Las características de los pacientes y el procedimiento empleado de los estudios se muestran en las tablas 9 y 10.

- Perspectiva de las pacientes

La experiencia y perspectiva de las pacientes fue tomada de la revisión sistemática de estudios cualitativos recuperada de la búsqueda y publicada en el año 2022 por Khattak et al. (62) cuyo objetivo fue conocer las experiencias de las de las mujeres jóvenes y adultas que se sometieron a CTO para la preservar la fertilidad, así como sus interacciones con los profesionales sanitarios. La revisión de la literatura se realizó hasta el año 2020 localizando

756 artículos de los que se seleccionaron 19 para su lectura a texto completo. De estos incluyeron cuatro estudios que cumplieron con sus criterios de inclusión (79-82) con un tamaño muestral total de 85 mujeres adolescentes y adultas. Los objetivos de estos estudios fueron conocer la experiencia, los sentimientos, miedos de estas pacientes en relación a la criopreservación de su tejido ovárico, así como describir el proceso sobre la ayuda a la toma de decisiones en mujeres diagnosticadas de cáncer en relación a aceptar o rechazar la criopreservación. La calidad de su evidencia científica fue evaluada a través de la “Herramienta para evaluar las limitaciones metodológicas de la síntesis de pruebas cualitativas” (83), obteniendo un riesgo bajo al contestar de forma positiva a la mayoría de los puntos de la lista de verificación (anexo C).

Tabla 9. Características de las pacientes de los estudios primarios que actualizan en la GPC de la ESHRE.

Estudio	Tamaño	Edad de las pacientes (años)	Condición oncológica	Condición no oncológica	Tratamiento gonadotóxico
Colmorn, 2022 (63)	N=441 CTO N=40 TTO	Media de edad: • CTO: 28.9 años (DE 5.5; rango 17-37) • primer TTO: 33.7 (DE 5.4; rango 22-44)	Cáncer de mama: 19 (48%) Leucemia (CML): 1 (3%) Enfermedad de Hodgkins: 7 (18%) Linfoma no Hodgkins: 4 (10%) Otra neoplasia maligna: 3 (8%)	Enfermedad benigna: 6 (15%)	Antes y después de la CTO. Dos mujeres recibieron quimioterapia antes CTO.
Fabbri, 2022 (64)	N=1026 N=821 pacientes con tejido almacenado N=24 pacientes sometidas a TTO	Grupo <17 años: edad media ± DE fue de 12.9 ± 4.14 años. Grupo ≥ 18 años: 28.0 ± 5.7 años	Linfomas 419 Leucemias: 30 Mielodisplasias: 13 Cáncer de mama: 260 Sarcomas: 101 Neoplasias malignas neurológicas: 39 Neoplasias malignas gastrointestinales: 26 Neoplasias malignas ginecológicas: 22 Tumores de Wilms: 9 Otras: 11	Enfermedades genéticas: 52 Enfermedades autoinmunes: 17 Otras: 27	Doscientos veintiséis (22%) pacientes (n=70 Grupo <17 años; n=156 Grupo >18 años) se sometieron a CTO después de haber comenzado la quimioterapia (uno o dos ciclos).
Lotz, 2022 (6)	N=196	Media de edad: • CTO: (31.3 años (DE, 5.2; rango, 17-44 años). • TTO: 35.9 años (DE, 4.8; rango, 23-47 años)	Cáncer de mama: 82 (42.1%) Neoplasias malignas ginecológicas: 18 (9.2%) Linfoma de Hodgkin: 52 (26.7%) Otras enfermedades hematológicas malignas: 21 (10.8%) Otras enfermedades malignas: 17 (8.7%)	Enfermedades no malignas: 5 (2.6)	Posterior a CTO.
Takae, 2022 (59)	N=31	11.1±4.3 años	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia linfocítica aguda: 5 • Leucemia mielocítica aguda: 5 • Infección crónica activa por el virus de Epstein-Barr: 2 • Leucemia mielocítica crónica: 1 • Síndrome mielodisplásico: 2 • Linfoma no Hodgkin: 3 • Linfoma Hodgkin: 3 • Tumor cerebral: 3 • Rabdomiosarcoma: 2 • Tumor mediastinal: 1 	Excluyeron a los pacientes con síndrome de Turner. <ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplásica: 2 • Haploinsuficiencia de CTLA-4 con enfermedad de infiltración autoinmune: 2 	Previo a CTO: 71% de las pacientes.
Brodigan, 2021 (55)	N=13	Media de edad: CTO: 13 (1-22 años)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia linfoblástica aguda: 4 (31%) • Leucemia mieloide aguda: 1 (8%) • Linfoma de Hodgkin: 1 (8%) • Linfoma de células B: 1 (8%) 	Anemia falciforme: 1 (8%) Anemia Fanconi: 1 (8%) Anemia aplásica 1: (8%) Talasemia: 3 (23%).	Posterior a CTO.
Joshi, 2021 (57)	N=38	Media de edad: 11 (0.83-17 años)	Enfermedad musculoesquelética maligna: 47%/18/38 Enfermedad hematológica maligna: 32% (12/38) Enfermedad maligna genitourinaria: 8% (3/38) Enfermedad maligna neurológica: 8% (3/38)	Síndrome genético: 3% (1/38) Enfermedades hematológicas no malignas: 3% (1/38).	Posterior a CTO.
Valte, 2021 (54)	N=11	Media de edad: CTO: 26±6 años TTO: 32.6±5.4 años	No indicado.	No indicado.	Previo a la CTO en 5 pacientes y tras quimioterapia de primera línea en 6.

Estudio	Tamaño	Edad de las pacientes (años)	Condición oncológica	Condición no oncológica	Tratamiento gonadotóxico
Delattre, 2020 (56)	N=38 postpuberales (CTO+OTO-MIV; n=25; CTO+OTO-MI+EOC, N=13). N=13 prepúberes (CTO, n=4; CTO+OTO-MIV; n=9)	<ul style="list-style-type: none"> • Postpuberales: CTO +OTO+MIV: 27.9±6.6 CTO + OTO-MIV + EOC: 26.2±4.3 • Prepuberales: CTO: 5.5±7.1 CTO +OTO+MIV: 5.1±3.6 	Mayoritariamente cáncer de mama seguido de cáncer hematológico y ginecológico. (no indica el %).	No indicado.	Posterior a CTO (en la mayoría de los pacientes).
Dueholm, 2020 (51)	N=28	CTO: 29.8±5.2 años (15.4-38.7) TTO: 34.0±5.1 años (24.3-42.0)	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama: 14/28 • Cáncer hematológico: 8/28 • Otros: 5/28 	Enfermedad benigna: 1/28	Posterior a la CTO.
Shapira, 2020 (53)	N=60	CTO:26.3±6.26 años TTO: 32.7±5.6	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Hodgkin: 23/60 • Linfoma no Hodgkin: 11/60 • Leucemia: 5/60 • Sarcoma: 2/60 • Cáncer de mama: 5 • Tumores del sistema nervioso central: 2/60 	Otros: 10/60	Posterior y previo a CTO. En pacientes con tumores malignos más probabilidad de quimioterapia previa a CTO.
Pretalli, 2019 (52)	N=25	CTO: 24.6 años (DE: 4.2) TTO: 32.8 años (DE: 4.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de Hodgkin: 17 (68%) • Linfoma no Hodgkin: 3 (12%) • Sarcoma de Ewing: 1 (4%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Periarteritis nodosa: 1 (4%) • Mastocitosis sistémica: 1 (4%) • Anemia falciforme:1 (4%) • Neurolupus 1 (4%) 	No indicado.
Rowell, 2019 (58)	N=64	Media: 12 años (5 meses-23 años)	53/64 con cáncer	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad hematológica benigna que requiere trasplante de células madre: 6/64. • Con patología del desarrollo sexual 6/64. 	Posterior a CTO.
Poirot, 2019* (33)	N=418 niñas o adolescentes (de 1031 pacientes que llevaron a cabo la CTO)	Media: 6.9 años (0.3-15)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con cáncer: 313/418 (74.8%) • <u>Condiciones hematológicas malignas:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Leucemia aguda 76: (18.2%) - Linfoma: 10: (2.4%) - otros 97 (23.2%) - <u>Tumores sólidos:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Del sistema nervioso central 46: (11%) - Neuroblastoma: 93 (22.2%) - Rabdomyosarcoma: 15 (3.6%) - Sarcoma de Ewing: 27 (6.5%) - Nefroblastoma 13 (3.1%) - Otros 22 (5.3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad no maligna 105/418 (25.2%) • Hemoglobinopatías 71 (17%). • Deficiencia inmunitaria 19 (4.5%). • Anemia aplásica: 10 (2.4%) • Otras 5 (1.2%). 	Posterior a CTO.
Imbert, 2014* (69)	N=225 (13 prepúberes)	N=13 prepúberes	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma: 4% • Leucemia: 27% • Tumor sólido: 7% 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad hematológica benigna: 28% • Enfermedad inmunológica: 4% 	No indicado.

Abreviaturas: CTO: criopreservación tejido ovárico, TTO: trasplante tejido ovárico, N: número, DE: desviación estándar, CML: Leucemia mieloide crónica, EOC: estimulación ovárica controlada, OTO-MIV: ovocitos recuperados de tejido ovárico "ex vivo"
Fuente: elaboración propia a partir de los estudios seleccionados.
*Prepuberales

Tabla 10. Características del procedimiento de los estudios primarios que actualizan la GPC de la ESHRE.

Estudio	Tipo de cirugía	Ooforectomía	Tejido ovárico	Tipo de congelación	Lugar del autotrasplante	Tiempo CTO-TTO	Procedimientos reproducción asistida	Observaciones
Colmorn, 2022 (63)	Laparoscopia /mini-laparotomía combinada (TTO)	Unilateral	Extirpación ovario entero.	Lenta	Ortotópico	Tiempo medio 4.2 años (2.9)	ART después de OTT (N=39) Sí: 30 (77%) No: 9 (23%)	Experiencia de 23 años en una clínica de Dinamarca.
Fabbri, 2022 (64)	Laparoscopia	NI	Tiras ($\pm 10 \times 2 \times 2$ mm)	Lenta	<ul style="list-style-type: none"> Ortotópico: Se realizó una incisión longitudinal de aproximadamente 1 cm en la superficie de los ovarios residuales y se desarrolló una bolsa en el parénquima ovárico. Heterotópico: las tiras corticales se colocaron en bolsas subcutáneas creadas por encima de la fascia en el área suprapúbica. 	El tiempo medio de almacenamiento fue de 7.84 ± 3.5 años (rango 2-17 años).	FIV	Experiencia de 20 años CTO y TTO del centro clínico de Bolonia.
Lotz, 2022 (6)	Laparoscopia	Unilateral	Tiras de de $3 \times 2 \times 1$ mm hasta un máximo de $4 \times 8 \times 1$ mm de la corteza preparada.	Lenta	Ortotópico (en una bolsa peritoneal) (87,5%) y/o en uno de los ovarios del lado donde se había demostrado que las trompas eran permeables (4,5%) o en ambas localizaciones (8,1%).	Media: 4.6 años (DE 2.7 años; rango 1-16 años).	FIV Sí: 40 (20.6%). No: 154 (79.4%).	Estudio FertiPROTEKT (www.fertiprotekt.com) es una red fundada en 2006 como una asociación de 158 centros universitarios y no universitarios de medicina reproductiva en Alemania (n =137), Austria (n =13) y Suiza (n =8) (septiembre de 2022).
Takae, 2022 (59)	Laparoscopia	Unilateral	NI	NI	NA	NA	NA	Solo se realizó la CTO, pero sin TTO a la fecha de realización del estudio.
Brodigan, 2021 (55)	Laparoscopia	Unilateral	NI	NI	NA	NA	NA	Solo aportan datos de la seguridad del procedimiento de laparoscopia.
Joshi, 2021 (57)	Laparoscopia	Unilateral	NI	Lenta	NA	NA	NA	Tejido extirpado enviado a anatomía patológica para evaluar la contaminación con células malignas.
Valte, 2021 (54)	Laparoscopia	Unilateral	NI	Lenta	Ortotópico (en bolsillos intraperitoneales en la pelvis) y heterotópico (en el espacio subcutáneo de la pared abdominal).	Media: 6.3 ± 2.7 años	Estimulación ovárica	Estudio centrado en pacientes que no habían podido concebir espontáneamente después de la TTO, que habían sido sometidas a un trasplante ovárico heterotópico o tenían factores de infertilidad asociados y que fueron sometidos a técnicas de reproducción asistida.

Estudio	Tipo de cirugía	Ooforectomía	Tejido ovárico	Tipo de congelación	Lugar del autotrasplante	Tiempo CTO-TTO	Procedimientos reproducción asistida	Observaciones
Delattre, 2020 (56)	Laparoscopia	Completa o parcial unilateral	Tiras de 8 x mm	Lenta	Ortotópico	-	CTO +OTO+MIV (n=34) CTO + OTO-MIV + EOC (n=13)	Tejido ovárico evaluado por un histopatólogo para valoración histológica y cálculo de la densidad folicular. Detección de células malignas: inmunohistoquímica para PAX5, MUM1, CD15 y CD30 (después de la ooforectomía o antes de injerto de tejido ovárico).
Dueholm, 2020 (51)	Laparoscopia	-	Tiras de 5 x 5 mm (1-2 mm grosor)	-	<ul style="list-style-type: none"> • 21% pacientes: TTO en el ovario y en zona peritoneal. • 29% de los pacientes: solo en el ovario. • 50% de los pacientes: solo en zona peritoneal. 	Media 4.2 años (1.7-10.5)	TTO + estimulación ovárica	TTO realizado tras finalizar el tratamiento gonadotóxico y tras un periodo de remisión de al menos 1.5 años. No analizaron datos de las estimulaciones ováricas antes de la TTO. Tras la TTO si las pacientes no conseguían el embarazo tras 6 meses de recuperar la función ovárica, era referenciadas a la clínica de fertilidad.
Shapira, 2020 (53)	Laparoscopia Minilaparoscopia	NI	50 mm ²	NI	Ortotópico y heterotópico.	CTO: 26.3±6.26 años TTO: 32.7±5.6 años	33/30 FIV	Estudio que engloba la experiencia de 3 centros (<i>Sheba Medical Center</i> (Israel), <i>Cliniques Universitaires Saint-Luc</i> (Bélgica) y el Centro de Infertilidad de St.Louis (Estados Unidos), por ello existen diferencias entre los procedimientos realizados.
Pretalli, 2019 (52)	Laparoscopia		Tiras de 10 x 5 mm	Lenta	Ortotópico.	Media 6.4 años (DE:2.8)	12/24 sometidas a técnicas de reproducción asistida. (una paciente sin datos).	Con respecto a la reintroducción de la enfermedad inicial, sólo las pacientes para las que el equipo multidisciplinar del centro y el comité de dirección dan su aprobación son candidatas potenciales para el autoinjerto. Este acuerdo tiene en cuenta el avance de las técnicas de evaluación de la enfermedad residual a nivel ovárico.
Rowell, 2019 (58)	Laparoscopia	unilateral	Tiras sin indicar tamaño	Lenta	NI	NI	NI	Solo evalúa la seguridad de la técnica de la ooforectomía unilateral por laparoscopia.
Poirot, 2019 (33)	Laparoscopia o minilaparotomía	Completa en la mayoría de los casos	Tiras de 3 mm x 5 mm y de 1-2 mm de grosor	Lenta	Ni	NI	NI	Hasta la fecha, tres pacientes de la serie solicitaron un trasplante de tejido ovárico. Todas ellas eran prepúberes en el momento de la CTO. Si tenemos en cuenta sólo las pacientes vivas que actualmente tienen 18 años o más, la tasa de utilización fue del 2,2% (3/149) de la población.
Imbert, 2014* (69)	Laparoscopia	Ovariectomía unilateral	Tiras de 5 mm x 5 mm y de 1-2 mm de grosor	Lenta	NI	10 años (solo un paciente)	NI	De n=225 pacientes, 13 fueron prepúberes.

Abreviaturas: CTO: criopreservación tejido ovárico, TTO: trasplante tejido ovárico, TRA: técnica de reproducción asistida, N: número, FIV: fecundación in vitro, DE: desviación estándar, OTO-MIV: ovocitos recuperados de tejido ovárico "ex vivo"; EOC: estimulación ovárica controlada; NI: no indicado; NA: No aplica.

*Estudio en prepúberes recuperado de la búsqueda de la GPC de la ESHRE.

Fuente: elaboración propia a partir de los estudios seleccionados.

4.2. Seguridad del procedimiento de criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico

La seguridad de esta técnica fue evaluada a través de diferentes variables de resultado como las complicaciones y efectos adversos directamente relacionados con la intervención quirúrgica, la posible reintroducción de células malignas tras el autotrasplante en pacientes oncológicas, los nacidos vivos con anomalías congénitas y la tasa de abortos. Las características y resultados de los diferentes estudios incluidos para abordar la seguridad de la CTO y TTO se muestran en las tablas de evidencia en el anexo B.

4.2.1. Complicaciones y efectos adversos directamente relacionados con la intervención

- Población pospuberal

La GPC de la ESHRE (1) sugiere que la CTO, y más concretamente la recuperación de tejido ovárico, puede considerarse segura. Y aunque algunos estudios no observaron sangrado durante la laparoscopia ni complicaciones perioperatorias que condujeran a la postergación del inicio de la quimioterapia (78), otros reportaron un 4% de complicaciones leves como sangrado y un evento grave como la hemorragia intrabdominal sufrida en una paciente (74).

Cinco estudios actualizaron esta evidencia (55, 57-59, 63, 64), el tamaño muestral osciló entre 13 y 64 pacientes, y aunque incluyeron también pacientes prepuberales, los resultados de la seguridad del procedimiento fueron reportados sin diferenciar el estado puberal. Cada estudio analizó diferentes variables como el sangrado, dolor, infecciones posoperatorias quirúrgico o alergia a la anestesia.

Los estudios de Colmorn et al. (63) y de Fabbri et al. (64) publicados en el año 2022 y con una amplia experiencia en el procedimiento de CTO (entre 441 y 1026 pacientes) y TTO (24-40 pacientes), indicaron de forma global que ninguna paciente experimentó complicaciones graves ni sangrado posoperatorio importante. En el mismo año Takae et al. (59) con 31 pacientes con una media de edad de 11.1 ± 4.3 años, dos (6.5%) tuvieron complicaciones después de la cirugía (una infección y una alergia a la anestesia) en el grupo enfermedades no hematológicas. Brogidan et al. 2021 (55) evaluaron la seguridad de la CTO en 13 pacientes próximas al tratamiento de acondicionamiento y trasplante de células madre hematopoyéticas y con una edad comprendida entre 1 y 22 años. Entre las complicaciones observaron pérdidas mínimas de sangre, y no se produjeron infecciones postoperatorias; solo una paciente necesitó antibióticos durante 48 horas por aparición de fiebre. Joshi et al. 2021 (57) en 38 pacientes notificaron acontecimientos adversos en el 26% (10/38) de los casos de CTO. El acontecimiento adverso más frecuente notificado fue el dolor persistente de moderado a grave en el lugar de la incisión en el 18% (7/38) de las pacientes de CTO. En algunos casos fue necesario administrar otros analgésicos aparte del paracetamol/ibuprofeno para controlar el dolor. Dos pacientes de CTO (5.2%) presentaron un eritema superficial en el lugar de la incisión. No observaron acontecimientos adversos denominados como graves después de la cirugía de extirpación del tejido ovárico.

Rowell et al., 2019 (58) no encontraron complicaciones intraoperatorias relacionadas con la ooforectomía laparoscópica en 64 pacientes sometidas a CTO. La mediana de la pérdida de sangre estimada fue de tres mililitros. Sin complicaciones posoperatorias a los 30 días de seguimiento.

Pretalli et al., 2019 (52) reportaron los datos preliminares del estudio DATOR (*Development of Ovarian Tissue Autograft in Order to Restore Ovarian Function*) que está en marcha en 17 hospitales universitarios en Francia, y no observaron acontecimientos adversos graves en las 25 pacientes sometidas al trasplante. En la tabla 11 se muestran los efectos adversos recogidos en los estudios incluidos en nuestra revisión.

Tabla 11. Efectos adversos indicados en los estudios

Estudio	Sangrado	Infecciones	Dolor	Eritema	Alergias	Necesidad antibióticos o analgésicos	Eventos adversos graves
Colmorn, 2022 (63)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	No
Fabrizi, 2022 (64)	Mínimo	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Takae, 2022 (59)	NI	3.25%	NI	NI	3.25%	NI	3.25% (alergia anestesia)
Brodigan, 2021 (55)	Mínimo	No	NI	NI	NI	7.7% antibióticos	No
Joshi, 2021 (57)	NI	NI	18%	5.2%	NI	Sí*	No
Rowell, 2019 (58)	Media: 3 mL	No	No	No	No	NI	No
Pretalli, 2019 (52)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	No

Fuente: elaboración propia a partir de los estudios incluidos
 *Elevado % pero no indicado.
 NI: sin información.

- Población prepuberal

La poca evidencia focalizada exclusivamente en niñas prepuberales que aporta resultados de seguridad, se corresponde con los pocos estudios incluidos en la revisión sistemática de Corkum et al. (68) y que no reportó ninguna complicación. Tampoco se observaron eventos adversos en las pacientes prepuberales del estudio de Imbert et al. (69), y aunque una paciente murió tras la laparoscopia por una complicación grave, esta no estuvo relacionada con la anestesia.

En general, no debe obviarse que, el procedimiento para llevar a cabo la criopreservación y autotrasplante del tejido ovárico, conlleva la realización de una intervención quirúrgica con los riesgos inherentes al mismo y que deben tenerse en cuenta a la hora de realizar esta cirugía que, mayoritariamente es por vía laparoscópica.

4.2.2. Procesos oncológicos relacionados con la reintroducción de células malignas

En pacientes con cáncer existe la posibilidad de que, células tumorales sobrevivan al proceso de criopreservación con el consecuente riesgo potencial de ser nuevamente trasplantadas a la paciente, resultando en un cáncer recurrente.

- Pospuberales

La evidencia localizada por la ESHRE (1) indica que, a la fecha de la realización de la GPC, no hay pruebas que sugieran que la TTO provoque la resiembra del cáncer original (70), y no parece existir invasión de células del carcinoma (78).

De los artículos que actualizaron esta guía, dos series de casos reportaron información sobre esta variable, Pretalli et al. 2019 (52) del estudio DATOR, que informó que, en ningún caso de las 25 pacientes incluidas se restableció la enfermedad residual (por células malignas), y Colmorn et al. (63) que publicaron en el año 2022 la experiencia durante 23 años en Dinamarca que indicaron que de 40 mujeres sometidas a TTO, cinco murieron por recaída de la enfermedad, pero ninguna relacionada con el autotrasplante de tejido ovárico.

- Población prepuberal

Sin información de esta variable en los estudios de población prepuberal.

4.2.3. Nacidos vivos con anomalías congénitas después del procedimiento de CTO y TTO

- Población pospuberal

La GPC de la ESHRE (1), señala que los datos disponibles no muestran un mayor riesgo de anomalías congénitas en los niños nacidos después de CTO y TTO (2, 70). No se ha notificado ninguna evidencia de riesgo adicional de anomalías congénitas o trastornos genéticos después de la TTO y la tasa de anomalías congénitas en los niños se estimó en un 1,2%, lo que es comparable a la tasa de malformaciones importantes que se producen en la población general (2).

Ninguno de los artículos que actualizaron esta GPC reportan información específica sobre esta variable de resultado, señalando que los nacidos vivos estuvieron sanos.

- Población prepuberal

Sin información de esta variable de resultado en esta población.

4.2.4. Procesos oncológicos en enfermedades hormono-sensibles que se vean alteradas en el embarazo

- Población pospuberal

Según la GPC de la ESHRE (1), el caso de las pacientes con tumores sensibles a las hormonas, se ha planteado la preocupación por el riesgo de recurrencia debido al embarazo. Sin embargo, las pruebas sugieren que el embarazo no tiene un impacto negativo en la supervivencia de las pacientes con un historial previo de tumores sensibles a las hormonas, por lo que ni la TTO ni el embarazo deberían considerarse contraindicados (73).

Ninguno de los artículos que actualizaron esta guía reportan información sobre esta variable de resultado ni en población pre o pospuberal.

- Población prepuberal

Sin información de esta variable de resultado en esta población.

4.2.5. Embarazos interrumpidos/abortos tras CTO y TTO

- Población pospuberal

Seis estudios aportaron datos de los abortos ocurridos tras la CTO y TTO (51-54, 63, 64). Colmorn et al. en el año 2022 (63) referenciaron un total de 31% de abortos naturales en la cohorte danesa seguida durante 23 años. En el mismo año, datos similares fueron reportados por Fabbri et al. (64) tras 20 años de seguimiento en Italia, con un 33.3% de abortos espontáneos. Vatel et al., 2021 (54) evaluaron la eficacia de la técnica de reproducción asistida tras CTO y TTO en 11 pacientes, reportando 3 (27.3%) abortos espontáneos y uno (9%) inducido por razones personales. El estudio de Dueholm et al., 2020 (51) que informa sobre los ciclos de estimulación ovárica y sobre los resultados de la fecundación *in vitro* en una cohorte consecutiva de 28 mujeres danesas sometidas a TTO en un único centro, observó una tasa de abortos del 60% (40% en el primer trimestre y 20% en el segundo). El estudio de Shapira et al., 2020 (53) recoge los resultados de tres centros diferentes, cada uno con más de 15 años de experiencia en el trasplante de tejidos. En una población de 60 pacientes la tasa total de abortos espontáneos fue del 6% (del 11.8% para los embarazos tras fecundación *in vitro* (FIV) y del 3.0% para los embarazos espontáneos ($p=0.29$). Pretalli et al. 2019 (52) reportó los datos preliminares del estudio DATOR, se observaron 2 interrupciones del embarazo de 25 pacientes incluidos (un aborto espontáneo y un embarazo ectópico de 11 embarazos (18%).

El estudio comparativo de Díaz-García 2018 (67) informa de una tasa de abortos en el grupo de CTO de 28.6% (de los embarazos espontáneos) y del 37.5% (de los embarazos tras fecundación *in vitro*), frente al 20% del grupo de vitrificación de ovocitos (VO).

En la tabla 12 vemos las tasas de abortos naturales e inducidos de los estudios incluidos en este trabajo.

Tabla 12. Abortos/embarazos interrumpidos

Estudio	Abortos naturales	Abortos inducidos
Colmorn, 2022 (63)	31%	NI
Fabbri, 2022 (64)	33.3%	NI
Vatel, 2021 (54)	27.3%	9%
Dueholm, 2020 (51)	60%	NI
Shapira, 2020 (53)	6%	NI
Pretalli, 2019 (52)	4%	NI
Díaz-García, 2018 (67)	CTO: 28.6-37.5%, VO: 20%	NI

Abreviaturas: CTO: criopreservación tejido ovárico, VO: vitrificación ovocitos, NI: no indicado
Fuente: elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

- Población prepuberal

Sin información de esta variable en población prepuberal sometida a CTO y que posteriormente realizó el TTO.

4.2.6. Población más susceptible a presentar eventos adversos tras CTO y TTO

- Población pospuberal

En pacientes con enfermedades sistémicas raras o enfermedades hematológicas, la CTO puede conllevar riesgos de complicaciones graves tras la cirugía. La GPC de la ESHRE (1) considera que en determinadas condiciones la CTO y TTO deberían ser realizadas con precaución. En el caso de los tumores ováricos o adrenales, se indica que la CTO sólo debe llevarse a cabo después de una cuidadosa consideración, cuando otras opciones no son factibles; en el caso de la leucemia, el TTO debe de tomarse con extrema precaución y lo ideal es que el tejido ovárico se recoja en el momento de la remisión completa (tras el primer régimen de quimioterapia) y que se analice mediante técnicas de detección molecular antes de la TTO. También los tumores del sistema nervioso central deben ser tomados con elevada precaución puesto que los datos son muy limitados, teniendo en cuenta que el meduloblastoma y el neuroblastoma son los considerados de mayor riesgo.

El grupo elaborador de la GPC realizó una serie de recomendaciones por consenso para la CTO y el TTO para la mayor parte de las condiciones susceptibles a CTO, dichas consideraciones se muestran en el anexo G.

- Población prepuberal

Sin información en los estudios localizados en población prepuberal.

4.2.7. Seguridad de la tecnología en relación al comparador

- Población pospuberal

Solo se ha identificado un estudio que comparó la CTO frente a otra técnica para la preservación de la fertilidad, la vitrificación de ovocitos; que es una técnica considerada como bien establecida en pacientes pospuberales (67). Sin embargo, su objetivo fue analizar la efectividad de estos procedimientos, y no reportan datos sobre la seguridad de los procedimientos directamente relacionados con la intervención quirúrgica. Solo recogieron la tasa de abortos que fue del 28.6% (de los embarazos espontáneos) y del 37.5% (de los embarazos tras fecundación in vitro) el grupo de CTO, frente al 20% del grupo de vitrificación de ovocitos.

- Población prepuberal

No existe un procedimiento alternativo a la CTO y TTO para preservar la fertilidad en pacientes prepuberales.

4.3. Efectividad clínica de la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico

Las variables de resultado de efectividad del procedimiento para analizar fueron aquellas clasificadas como críticas (nacidos vivos, calidad de vida) e importantes (restauración de la función ovárica, inducción de la pubertad en niñas y adolescentes). Sin embargo, ninguna de las publicaciones incluidas recogió la variable de calidad de vida.

Las características y resultados de los diferentes estudios incluidos para abordar la efectividad de la CTO y TTO se muestran en las tablas de evidencia del anexo B.

4.3.1. Tasas de nacidos vivos tras preservar la fertilidad mediante CTO y TTO

- Población pospuberal.

La GPC de la ESHRE (1) basándose en la evidencia de dos revisiones sistemáticas, una con metanálisis (2, 70), indicó que la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico es eficaz para restaurar la fertilidad con posibilidades razonables de lograr un nacimiento vivo; con tasas entre el 57.5% y el 66% (2, 70), siendo la tasa por concepción espontánea alrededor del 51% (70). El estudio publicado en el año 2020 (71) reportó una tasa de nacidos vivos del 57%. El único estudio comparativo recuperado que evaluaba la CTO frente a la vitrificación de ovocitos, en mujeres adultas, reportó una tasa de nacidos vivos del 18.2% vs 32.6% respectivamente. La tasa de nacidos vivos (por paciente) fue más alta en el grupo de vitrificación de ovocitos (RR: 1.39 [IC 95%: 0.95–2.03]), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (67).

La tasa de nacidos vivos fue analizada en ocho de los estudios que actualizaron a la GPC de la ESHRE (1). Estos estudios fueron muy heterogéneos entre sí, con diferentes procedimientos o técnicas de reproducción asistida, maduración in vitro, combinación de protocolos etc. para conseguir embarazos y nacidos vivos. Por ello, la tasa de nacidos

vivos reportada osciló entre el 0% del estudio de Delattre et al., el año 2020 (56) y el 67% del estudio de Fabbri et al. del año 2022 (64). En este, se realizó un seguimiento a una cohorte de 1026 pacientes sometidas a CTO; de estas solo 24 reutilizaron un material criopreservado mediante TTO. La tasa de nacidos vivos fue del 67%, pero su tasa fue calculada en relación a los embarazos conseguidos (4 nacidos vivos de 6 embarazos) y no informaron la tasa por paciente sometida a CTO y TTO. Si consideramos la variable la tasa de nacidos por paciente, esta se situó entre el 0% de Delatte et al. (56) y el 57% De Vatel et al. (54). La tabla 13 muestra la tasa de nacidos vivos de los distintos estudios.

Tabla 13. Tasa de recién nacidos vivos

Estudio	Tasa recién nacidos vivos
Colmorn, 2022 (63)	41%
Fabri, 2022 (64)	67%
Lotz, 2022 (6)	26.5%
Vatel, 2021 (54)	57%
Delattre, 2020 (56)	0%
Dueholm, 2020 (51)	25%
Shapira, 2020 (53)	41.7%
Pretalli, 2019 (52)	40%

Fuente: elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Delattre et al. (56) combinaron diferentes métodos para preservar el potencial reproductivo (estimulación ovárica, maduración “in vitro” [MIV]) y CTO en pacientes pre y pospuberales. Cuando el tiempo se consideró muy limitado debido a la etapa del tumor o la condición médica del paciente, se propuso CTO, al menos en pacientes de <36 años. En la mayoría de estos casos, la CTO se combinó con MIV de ovocitos recuperados de tejido ovárico ‘ex vivo’ (OTO-MIV). La tasa de pacientes que retornaron para usar el material con la preservado fue del 15% (31/207), de estas solo el 6.5% (2/31) empleo la TTO, no logrando ningún nacido vivo. Vatel et al., 2019 (54) evaluó la eficacia de la TRA tras CTO y TTO sobre los embarazos espontáneos y la tasa de nacimientos vivos en una población de 11 pacientes con o sin factores de infertilidad. La tasa de nacidos vivos fue más elevada en aquellas pacientes con embarazos espontáneos y sin factores de infertilidad (57%). En relación con el total de mujeres incluidas, el 9.1% tuvieron al menos un nacido vivo tras TRA frente al 36.4% de las mujeres con concepción espontánea. En la tabla 14 se muestran las tasas para cada uno de los grupos analizado.

Tabla 14. Tasa de nacidos vivos en función de presentar factores de infertilidad y de emplear o no técnicas de reproducción asistida (TRA)

Nacidos vivos	Número	Tasa
Con TRA sin factores infertilidad	0/7	0%
Con TRA con factores de infertilidad	2/4	50%
Espontáneos sin factores de infertilidad*	4/7	57%
Espontáneos con factores de infertilidad	0/4	0%

Abreviatura: TRA: técnica reproducción asistida.
Fuente: Vatel et al., 2019 (54)

Dueholm et al. (51) en una cohorte consecutiva de 28 mujeres sometidas a TTO y fertilización *in vitro* en un único centro, encontraron una tasa de nacidos vivos del 25% (n=7). También en el año 2020, Shapira et al. (53) en 60 pacientes de tres centros diferentes y con una elevada experiencia en CTO y TTO, observaron una tasa global de embarazos del 50% y del 41.7% de nacidos vivos. Con 50 embarazos de los cuales fueron espontáneos 33 (66%) y 17 (34%) por FIV y 45 nacidos vivos, 30 (66.6%) espontáneos y 15 (33.3%) por FIV. Del estudio DATOR, Pretalli et al., 2019 (52) reportaron una tasa de nacidos vivos del 40% (14 en 10 mujeres embarazadas).

- Población prepuberal

Los estudios en población prepuberal incluidos en la revisión sistemática de de Corkum et al., 2019 (68) de las 4 pacientes <13 años con CTO que fueron autotrasplantadas, todas restauraron su función hormonal y 2 tuvieron 3 nacidos vivos. También en población prepuberal, el estudio de Imbert et al. (69) de 13 pacientes prepuberales, solo una se sometió a TTO con la consecución de la restauración de la función ovárica y con un embarazo espontáneo en marcha; sin datos de recién nacidos vivos en el momento de la publicación del estudio. Poirot et al. (2019) (33) tampoco obtuvo resultados de los nacidos vivos de la única paciente que retornó para TTO con la finalidad de tener hijos en el periodo de seguimiento del estudio.

4.3.2. Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida de las pacientes tras el procedimiento de CTO y TTO no fue analizada por la GPC de la ESHRE (1). Los artículos que actualizaron esta evidencia tampoco recogieron esta variable de resultado.

4.3.3. Restauración de la función ovárica en las pacientes sometidas a CTO y TTO

- Población pospuberal

La evidencia localizada por la GPC de la ESHRE (1) sitúa la tasa de restauración de la función ovárica entre el 83% y el 97.7%; con un 93% en pacientes expuestas a quimioterapia y 67% en otras condiciones (33, 67, 71).

Los datos aportados por la ESHRE (1) sobre la eficacia del procedimiento para restaurar la fertilidad, han demostrado que hay un impacto significativo de la edad de la paciente sobre la reserva ovárica, con una tasa de restauración en el 63.9-95% de las pacientes tratadas con un umbral apropiado de 36 años (2, 70). En el caso de las mujeres mayores de 36 años, se ha comprobado que la criopreservación de ovocitos es superior a la CTO (67). Estas pacientes (mayores de 36 años y/o con baja reserva ovárica), los riesgos del procedimiento pueden superar los limitados beneficios, por lo que el grupo elaborador de la guía sugiere utilizar otras intervenciones para preservar la fertilidad.

Siete estudios de los incluidos actualizaron esta información (33, 51-54, 63, 64). En línea con los resultados ya incorporados en la GPC de la ESHRE (1), la tasa de restauración

ovárica fue elevada, con porcentajes entre el 94% (53) y el 100% en 2 de los estudios (51, 54); siendo la tasa más baja reportada del 68% (52). En la tabla 15 se muestra la tasa de recuperación de la función ovárica obtenida en los distintos estudios.

Tabla 15. Tasa de recuperación de la función ovárica

Estudio	Tasa recuperación de la función ovárica
Colmorn, 2022 (63)	95%
Fabri, 2022 (64)	100% heterotópico 85% Ortotópico
Vatel, 2021 (54)	100%
Dueholm, 2020 (51)	100%
Shapira, 2020 (53)	94%
Pretalli, 2019 (52)	68%

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios

- Población prepuberal

Cuatro estudios incluidos en la revisión de Corkum et al. (68) incluyeron un total de 4 pacientes entre 9 y 13 años que fueron sometidas a CTO. La edad de la TTO se situó entre los 13 y 23 años y en todas se restauró la función hormonal (100%). Imbert et al. (69) de las 13 pacientes incluidas solo una llevó a cabo la TTO consiguiendo la restauración ovárica (100%).

4.3.4. Inducción de la pubertad en niñas y adolescentes tras CTO y TTO

- Población prepuberal

La GPC (1) solo incluyó mujeres pospuberales y por tanto no recogen esta variable de resultado.

De los estudios que analizaron la CTO exclusivamente en población prepuberal, solo uno informó de la tasa de inducción de la pubertad en una única paciente de 10 años que resultó en éxito (33).

4.4 Recomendaciones de la GPC ESHRE sobre la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico

La guía de la ESHRE (1) en base a la evidencia de la literatura encontrada y al consenso de expertos implicados en la elaboración de la misma, realiza las siguientes recomendaciones (tabla 16). La metodología se describe en el anexo H:

Tabla 16. Recomendaciones de la GPC ESHRE sobre la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico

Recomendación	Grado de recomendación y fuerza de la evidencia
Se recomienda ofrecer la CTO en pacientes con tratamiento gonadotóxico con riesgo alto o moderado y en donde la criopreservación de ovocitos y/o embriones no es viable, o por preferencia del paciente.	FUERTE ⊕⊕OO
La CTO no debería ser ofertada a pacientes con una reserva ovárica baja (HAM<0.5 ng/ml y AFC<5) o edad avanzada teniendo en cuenta el mayor riesgo en relación al beneficio. La evidencia actual sugiere que la efectividad de la técnica es cuestionable en mujeres > de 36 años.	Débil ⊕OOO
El grupo elaborador de la guía considera la CTO como un método innovador para la preservación de la función ovárica y la fertilidad en mujeres pospuberales.	Grado de buena práctica
Las pacientes que ya han recibido tratamiento gonadotóxico bajo o un ciclo de previo de quimioterapia, la CTO puede ser ofertada como opción para preservar la fertilidad.	Débil ⊕OOO
La estimulación ovárica puede ser realizada inmediatamente después de la CTO.	Débil ⊕OOO
La CTO en el momento de la recogida de ovocitos tras la estimulación ovárica, no debe realizarse a menos que sea en un contexto de investigación	Solo investigación
La transposición ovárica puede realizarse al mismo tiempo que la CTO en pacientes que van a recibir irradiación pélvica.	Grado de buena práctica
La CTO-TTO puede considerarse en pacientes con trastornos genéticos y cromosómicos asociados a la IOP, pero requiere asesoramiento genético y debe realizarse dentro de un protocolo de investigación.	Solo investigación
El protocolo de congelación lenta debería utilizarse para CTO, ya que está bien establecido y se considera el procedimiento estándar.	FUERTE ⊕OOO
La vitrificación de tejido ovárico sólo debe ofrecerse dentro de un contexto de investigación.	Solo investigación
En el caso de la TTO, se debe realizar un procedimiento de laparoscopia en un solo paso, ya que se considera seguro sin causar un riesgo quirúrgico adicional.	FUERTE ⊕⊕OO
Se recomienda la TTO en el sitio ortotópico para restaurar la fertilidad.	FUERTE ⊕⊕OO
La decisión de realizar una TTO en pacientes oncológicos requiere un enfoque multidisciplinar	Grado de buena práctica
Se recomienda evaluar la presencia de células neoplásicas residuales en la corteza ovárica y en la médula residual (cuando se disponga de ella) utilizando técnicas adecuadas en todas las supervivientes de cáncer antes de la TTO y se debe informar a las pacientes sobre este riesgo.	FUERTE ⊕OOO
El TTO no se recomienda en los casos en los que el ovario está implicado en la malignidad.	FUERTE ⊕OOO
La TTO y el embarazo pueden considerarse en los tumores sensibles a hormonas, como el cáncer de endometrio tratado con una estrategia de preservación de la fertilidad o el cáncer de mama, tras la remisión completa de la enfermedad.	FUERTE ⊕⊕OO
No parece haber un mayor riesgo de anomalías congénitas en los niños nacidos después de la TTO.	Débil ⊕OOO
Los riesgos a largo plazo en humanos se consideran bajos, pero se recomienda un seguimiento a largo plazo de los pacientes después de la TTO.	Grado de buena práctica
La TTO puede ofrecerse en pacientes con genes BRCA, como alternativa cuando la congelación de óvulos o embriones no es factible, pero el tejido ovárico debe ser eliminado por completo tras el posterior embarazo.	Débil ⊕OOO
Abreviaturas: HAM: hormona antimülleriana, CTO: criopreservación tejido ovárico, TTO: trasplante tejido ovárico, IOP: insuficiencia ovárica prematura. Fuente: GPC ESHRE 2020 (1) Grado de la evidencia: ⊕OOO Muy bajo; ⊕⊕OO bajo; ⊕⊕⊕O moderado; ⊕⊕⊕⊕ alto. Fuerza de la recomendación: ver la formulación de las recomendaciones en el anexo G.	

4.5. Estudios en marcha

Se localizaron 70 estudios en marcha a través de las bases de datos consultadas (anexo A). De estos, se seleccionaron 36 para acceder a la información completa, incluyendo finalmente 22 ensayo clínicos en marcha, ninguno aleatorizado y controlado. Se trata de ensayos intervencionistas con modelo de asignación de un solo grupo y sin enmascaramiento, por tanto, no existe un grupo comparador y la intervención es la CTO o CTO con TTO posterior.

Se excluyeron aquellos que evaluaban exclusivamente variables intermedias como niveles hormonales, recuentos foliculares, etc.; o aquellos que no aportaban suficiente información (no dejar claro que la PF era por condiciones oncológicas o no oncológicas). También se excluyeron aquellos estudios recogidos en algunas bases de datos, principalmente asiáticas, donde fue difícil acceder a la información y no se podía consultar la información relevante para saber si el ensayo cumplía con los criterios de inclusión.

En general, se observa que cada vez se registran más estudios con un mayor número de pacientes, destacando en algunos un escenario temporal a muy largo plazo, como en algún estudio en el que se indicó que la fecha de finalización estaba prevista para el año 2100. No se observa ningún ECA en marcha por las características de la intervención y la dificultad de poder hacer un estudio aleatorizado y controlado.

Uno de los estudios en marcha, realizado en Francia (NCT02846064; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02846064>), ya ha publicado sus resultados preliminares que ya han sido incorporados en el presente informe (52).

Las características de los estudios en marcha que cumplieron con los criterios de inclusión se muestran en el anexo I.

5. Consideraciones de implementación

5.1. Aspectos económicos

5.1.1. Estimación del impacto presupuestario

De la literatura localizada sobre los costes del procedimiento, el estudio de Raimondo et al. (61), realizado en Italia y publicado en 2022, extrajo las tarifas publicadas sobre la extracción de tejidos, criopreservación y almacenamiento durante 5 años y el trasplante de tejido descongelado. Estas tarifas ascendieron a 5000, 4000 y 5000 €, respectivamente. Los costes de transporte estuvieron en el rango de 100 a 400 €.

Chung et al. (60) reportaron los costes de la ooforectomía mínimamente invasiva para la CTO en EE. UU., que dependiendo de la institución consultada osciló entre 4145 \$ a 25 000 \$ (USD (dólar EE. UU.) del año 2019). Los costes empleados en su análisis se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Costes de los diferentes procedimientos empleados en la CTO.

Costes	Valor	Rango
Criopreservación de tejido ovárico (CTO)		
Proceso para la criopreservación del tejido	3500 \$	2000-5000 \$
Almacenamiento tejido 5 años	1618 \$	0-3238 \$
Oofectomía laparoscópica	5478 \$	4145-25 000 \$
Reimplantación laparoscópica (robótica)	8682 \$	4145-28 000 \$
Ciclos de fertilización in vitro posimplantación	16 175 \$	13 931-18 417 \$

Fuente: Chung et al., 2021 (60).

5.1.2. Eficiencia de la tecnología

Se localizaron dos estudios que analizaron el coste-efectividad de la CTO, uno de ellos frente a la alternativa de no realizar nada (61) y el otro en comparación con la criopreservación de ovocitos (60) ambos realizados en pacientes pospuberales.

En Italia, Raimondo et al. publicó en el año 2022 un modelo de árbol de decisión para determinar la tasa de nacidos vivos y la rentabilidad de la CTO frente a no realizar este procedimiento en mujeres fértiles con cáncer en las que no se puede posponer la quimioterapia gonadotóxica o con contraindicaciones para la estimulación ovárica (61). El análisis se realizó desde la perspectiva del pagador con un horizonte temporal de 5 años. No se aplicó ninguna tasa de descuento a los costes ni a la tasa de nacidos vivos (TNV). Tampoco tuvieron en cuenta los costes de FIV, bajo el supuesto de que la probabilidad de FIV es la misma para las pacientes CTO y no CTO.

El análisis se repitió asumiendo valores de TNV más altos y más bajos (IC95%) distantes de 0.33 (valor calculado a partir de la literatura, de muestra de 118 mujeres sometidas CTO). Estos dos límites fueron iguales a 0.24 y 0.45, y se obtuvieron utilizando el intervalo de confianza del 95% para una media de Poisson. Para generalizar los resultados del análisis coste-efectividad (ACE), se realizó un análisis de sensibilidad bajo el supuesto de que los costes de recuperación, criopreservación y almacenamiento de la corteza ovárica para pacientes con cáncer podrían ser gratuitos, es decir, estar cubiertos por el sistema nacional de salud o por el seguro médico. Los costes de transporte estuvieron en el rango de 100 a 400 euros y no se tuvieron en cuenta, considerando su escaso impacto en los costes totales.

Según datos de la literatura, las pacientes tienen la mayor probabilidad de lograr un nacimiento vivo después de quimioterapia de alto riesgo gonadotóxico cuando se someten a criopreservación y trasplante de ovarios (TNV=0.33) frente a la no criopreservación (TNV =0.12).

Suponiendo una tasa de utilización del 5%, TNV global en la cohorte experimental de pacientes sometidos a CTO fue de $(0.95 \times 0.12) + (0.05 \times 0.33) = 0.13$ con un coste estimado de $0.95 \times (5000 \text{ €} + 4000 \text{ €}) + 0.05 \times (5000 \text{ €} + 4000 \text{ €} + 5000 \text{ €}) = 9250 \text{ €}$. EL coste efectividad-incremental (en inglés: *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) resultante fue de 887 254 € por nacimiento vivo adicional al someterse CTO. La razón coste-efectividad aumenta cuando la mayoría de los pacientes completa la vía de CTO seguido de TTO a los 5 años. Cuando el porcentaje de pacientes que completaron la vía fue de aproximadamente el 20%, el ICER empieza a disminuir sustancialmente (239 798 €) y con un 60% de pacientes que completan la vía, el ICER fue de 95 919 € (tabla 18).

Tabla 18. ICER en función de la tasa de utilización

Tasa de utilización	ICER
5%	887 254 €
20%	239 798 €
60%	95 919 €

Abreviaturas: ICER: *incremental cost-effectiveness ratio*
Fuente: Raimondo, 2022 (61)

Los autores señalaron que cuando sólo se tiene en cuenta en el análisis el coste del trasplante, el ICER de los pacientes que se someten a la CTO antes de la quimioterapia de alto riesgo de gonadotoxicidad es de 23 980 €, y oscila entre 15 160 € (asumiendo una TNV =0.45) y 44 238 € (asumiendo una TNV = 0.24).

En EE. UU., el estudio realizado por Chung et al. (60) en 2021 analizó la relación coste-efectividad de la criopreservación de ovocitos frente a la CTO para la preservación de la fertilidad en pacientes adultos con tratamiento gonadotóxico, centrándose en los nacimientos vivos. Se realizó desde la perspectiva del pagador, las estimaciones de costes se derivaron en USD de 2019.

En el coste del caso base del tratamiento para la criopreservación de ovocitos (CO) incluyeron el coste medio del ciclo de criopreservación de ovocitos, incluidos medicamentos, 5 años de almacenamiento, el ciclo de descongelación con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, en inglés: *intracytoplasmic sperm injection*) y la transferencia en fresco y la posterior transferencia de embriones congelados si está indicada.

El caso base del coste del tratamiento para la CTO incluyó el coste medio de ooforectomía laparoscópica, 5 años de almacenamiento, costes de tejido, el coste del trasplante laparoscópico de tejido ovárico asistido por robot, la repetición del trasplante (si estaba indicado) y el posterior ciclo de FIV (si estaba indicado). El coste de la ooforectomía osciló entre 4145 \$ y 25 000 \$ según las diferentes fuentes consultadas.

Los parámetros clínicos clave y los costes empleados para el análisis de sensibilidad fueron tomados de la literatura y se muestran en la tabla con su valor y rango se muestran en las tablas 19 y 20.

Tabla 19. Parámetros clínicos clave empleados en el análisis.

Parámetros clínicos	Valor	Rango
Criopreservación de ovocitos (CO)		
Probabilidad de embarazo clínico	40.8%	
Si el embarazo es clínico, la probabilidad de nacimiento vivo	79.9%	
Tasa de utilización de la CO después de la quimioterapia 4.8%		1-80%
Media de ciclos por paciente	1.041	1.0-1.71
Probabilidad de requerir FETs adicionales	34.7%	26.3%-34.7%
Criopreservación de tejido ovárico (CTO)		
Probabilidad de embarazo clínico	27.3%	27.3%-62.5%
Si el embarazo es clínico, la probabilidad de nacimiento vivo	66.7%	66.7%-79.3%
FIV tras el trasplante	63.6%	0-100%
Tasa de utilización de CTO después de la quimioterapia	5.5%	1-80%
Probabilidad de repetir la laparoscopia	2.3%	0-10%
Abreviaturas: CO: criopreservación de ovocitos, FET: <i>Frozen embryo transfers</i> CTO: criopreservación tejido ovárico, FIV: fecundación <i>in vitro</i> , Fuente: Chung et al. (60)		

Tabla 20. Costes de las alternativas empleadas para la preservación de la fertilidad

Costes	Valor	Rango
Criopreservación de ovocitos (CO)		
CO prequímico (CO ciclos con medicamentos)	14 621 \$	4992-18 327 \$
Almacenamiento criopreservación 5 años	1618 \$	0-3238 \$
Ciclo de descongelación con inyección intracitoplasmática de espermatozoides	5498 \$	6399-13 891 \$
Transferencia de embriones congelados	4499 \$	3535-14 146 \$
Criopreservación de tejido ovárico (CTO)		
Proceso para la criopreservación del tejido	3500 \$	2000-5000 \$

Costes	Valor	Rango
Almacenamiento tejido 5 años	1618 \$	0-3238 \$
Oofectomía laparoscópica	5478 \$	4145-25 000 \$
Reimplantación laparoscópica (robótica)	8682 \$	4145-28 000 \$
Ciclos de fertilización <i>in vitro</i> posimplantación	16 175 \$	13 931-18 417 \$

Abreviaturas: CO: criopreservación de ovocitos, CTO: criopreservación tejido ovárico,
Fuente: Chung et al. (60)

En el caso base, el coste estimado para la CO fue de 16 588 \$ y para la CTO de 10 032 \$, con un 1.56% de nacidos vivos después de CO, y un 1.0% después de CTO. La CO fue más costosa pero más eficaz que la CTO, con una ICER de 1 163 954 \$ por nacido vivo. En los análisis de sensibilidad, la CO fue menos costosa que la CTO si la utilización era superior al 63%, el coste de la CO antes de la quimioterapia era inferior a 8100 \$, el coste de la laparoscopia era superior a 13 700 \$ o se utilizaban las tasas de descuento de costes estandarizados (tabla 21).

Tabla 21. Coste-efectividad criopreservación tejido ovárico vs criopreservación ovocitos

	Coste	Efectividad Nacidos vivos	Efectividad tasa de embarazo clínico	Razón Coste-efectividad Nacidos vivos	Razón Coste-efectividad tasa de embarazo clínico	ICER Nacidos vivos	ICER Tasa de embarazado clínico
CTO	10 032 \$	0.010015005	0.015015	1 001 726 \$	668 151 \$		
CO	16 588 \$	0.015648	0.019584	1 060 123 \$	847 038 \$	1 163 954 \$	1 434 909 \$

Abreviatura: CTO: criopreservación tejido ovárico, CO: criopreservación ovocitos, ICER: *incremental cost-effectiveness ratio*
Fuente: Chung et al. (60).

5.2. Aspectos organizativos

5.2.1. Descripción de los aspectos organizativos

La CTO debe realizarse en centros especializados, con profesionales especialmente formados y capacitados para realizar todo el proceso relacionado con la preservación de la fertilidad. La decisión de someterse a este método de preservación ya sea por padecer condiciones oncológicas como por enfermedades benignas, debe ser tomada por un equipo multidisciplinar de endocrinología reproductiva, oncología, cirugía, psicología y enfermería.

Los centros que impartan esta técnica deberán ser centros especializados con un mínimo de casos anuales. Se debe proporcionar a los participantes material informativo por escrito o por otros medios (digitales, sitios web, etc.) y realizar un seguimiento riguroso de estos pacientes. En el caso de pacientes pediátricas, este proceso puede ser complejo debido a la necesidad de un seguimiento a muy largo plazo en las niñas a las que se les ha extraído tejido antes de la pubertad. Este seguimiento es responsabilidad del centro que realiza la CTO.

Por último, la literatura resalta el interés de disponer de registros de ámbito nacional como mínimo y de bases de datos que se puedan utilizar en la investigación y que generen información fiable sobre la recuperación de la función reproductora tras el trasplante de tejido ovárico criopreservado (62).

En España, los requerimientos y condiciones de funcionamiento de los centros y equipos que lleven a cabo el procedimiento se recogen en el artículo 18 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (5):

1. Los equipos biomédicos que trabajen en estos centros o servicios sanitarios deberán estar especialmente cualificados para realizar las técnicas de reproducción asistida, sus aplicaciones complementarias o sus derivaciones científicas y contarán para ello con el equipamiento y los medios necesarios, que se determinarán mediante real decreto. Actuarán interdisciplinariamente, y el director del centro o servicio del que dependen será el responsable directo de sus actuaciones.
2. Los equipos biomédicos y la dirección de los centros o servicios en que trabajan incurrirán en las responsabilidades que legalmente correspondan si violan el secreto de la identidad de los donantes, si realizan mala práctica con las técnicas de reproducción asistida o los materiales biológicos correspondientes o si, por omitir la información o los estudios establecidos, se lesionan los intereses de donantes o usuarios o se transmiten a los descendientes enfermedades congénitas o hereditarias, evitables con aquella información y estudio previos.
3. Los equipos médicos recogerán en una historia clínica, custodiada con la debida protección y confidencialidad, todas las referencias sobre los donantes y usuarios, así como los consentimientos firmados para la realización de la donación o de las técnicas.
4. Los datos de las historias clínicas, excepto la identidad de los donantes, deberán ser puestos a disposición de la receptora y de su pareja, o del hijo nacido por estas técnicas o de sus representantes legales cuando llegue a su mayoría de edad, si así lo solicitan.
5. Los equipos biomédicos deberán realizar a los donantes y a las receptoras cuantos estudios estén establecidos reglamentariamente, y deberán cumplimentar igualmente los protocolos de información sobre las condiciones de los donantes o la actividad de los centros de reproducción asistida que se establezcan.

Así mismo, las instalaciones y equipos de los Bancos de tejido ovárico deben contar como mínimo con (40):

- Área de recepción de muestras.
- Área de trabajo que disponga de cabina de flujo laminar que garantice clase A en un entorno clase D, baño termostático, centrifuga, congelador biológico programable, instalación criogénica, así como el utillaje necesario para la correcta manipulación de la muestra.

- Área de almacenamiento, conservación y archivo de muestras, en condiciones que eviten la contaminación cruzada y garanticen las condiciones térmicas adecuadas.
- Sistemas de seguridad para la restricción del acceso a las diferentes áreas y para la protección de registros.

Los centros deben garantizar el control de calidad, resultante de la aplicación el Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos mediante el seguimiento del conjunto de prácticas establecidas para asegurar que los tejidos ováricos son manipulados acorde a estándares predeterminados, los cuales deben incluir los procedimientos, sus límites de tolerancia, las acciones correctas y la información relacionada(39). Todos los procedimientos deben estar debidamente detallados en el manual elaborado para ello. Uno de los campos importantes es que cada tejido debe estar codificado de modo que su origen quede identificado de forma inequívoca, asegurando la trazabilidad en todo momento (40).

5.2.2. Implementación de la técnica de CTO en España

Para conocer el grado de implementación de la técnica en nuestro país, se realizó una petición desde la Subdirección General de Cartera de Servicios del SNS y Fondos de Compensación a las diferentes CC.AA. para que facilitaran una lista de los posibles centros que pudieran estar realizando el procedimiento de CTO.

La tabla 22 muestra el listado de los 19 centros contactados y la tasa de respuesta.

Tabla 22. Centros consultados y que respondieron a la encuesta

Centros	Constestaron a la encuesta
MADRID	
Hospital La Paz	SÍ
Centro de Trasfusión de la Comunidad de Madrid	SÍ
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	NO
Hospital Universitario Doce de Octubre	NO
Hospital Clínico San Carlos	NO
CATALUÑA	
Hospital De Sant Joan De Deu (MANRESA)	SÍ
Banco sangre y tejidos (Banc Sang i Teixits)	SÍ
Hospital Clínic de Barcelona	SÍ*
Hospital Universitari Vall D'hebron	SÍ*
VALENCIA	
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	SÍ
Centro de Transfusión de la Comunitat Valenciana	SÍ

Centros	Contestaron a la encuesta
CANARIAS	
Centro de Asistencia a la Reproducción Humana de Canarias	SÍ
IVI Las Palmas S.L.	SÍ
CERT- Centro de Endocrinología de la Reproducción de Tenerife	NO
Centro Madre	NO
Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil	NO
Casa Fertilidad	NO
ANDALUCIA	
Hospital Regional de Málaga Carlos Haya	NO
BALEARES	
Hospital Universitario Son Espases	NO
*Contestación conjunta de los centros públicos de Cataluña. Fuente: elaboración propia.	

La encuesta completa, detallada en el anexo E, constaba de 13 preguntas dirigidas a recabar información sobre el centro y todo el proceso en su conjunto, desde la extracción del tejido ovárico, el procedimiento de criopreservación empleado, el almacenamiento del tejido, su posterior autotrasplante y seguimiento. Además, se preguntó cuál podría ser el número potencial de usuarias de la técnica, así como los costes asociados a la misma.

De los 9 centros que contestaron a la encuesta, 8 contestaron que realizaban la CTO. No todos los centros que contestaron que realizaban el procedimiento contestaron posteriormente a todas las preguntas planteadas en la encuesta, dejando en blanco muchos de los campos (tabla 23). La escasa información recuperada en la encuesta en relación al grado de uso de este procedimiento en España no es suficiente para hacer un estado de situación a nivel nacional. Si bien se podría indicar, que no es un procedimiento muy extendido y que, a la fecha, parece que son pocos los centros que llevan a cabo el procedimiento completo de CTO y TTO.

Tabla 23. Resultados de la encuesta enviada a los centros consultados

Pregunta encuesta	Centros respondedores	Respuesta
Intervención quirúrgica empleada en la CTO	3	Laparoscopia de varios puertos en los centros que respondieron a la encuesta.
Extracción de tejido ovárico	4	2 centros mediante biopsia de corteza ovárica Un centro: ovario completo (oforectomía total) o de una parte del ovario (oforectomía parcial). Un centro: biopsia y ovario completo.
Tamaño del fragmento	3	1. Grosor máximo de 2 mm Fragmentos de tamaño 1.5 x1.5 cm 2. Normalmente realizamos hemioforectomía, en pacientes con reserva ovárica más comprometida (endometriosis, cirugía previa, etc.) o pacientes infantiles realizamos ooforectomía unilateral. 3. Generalmente se realiza biopsia de la corteza ovárica, pero en algunos casos pediátricos, se obtiene el ovario completo. Después la corteza o el ovario se cortan y se hacen fragmentos de aproximadamente 1 cm.
Lugar de realización de la intervención	5	2 en el centro 3 en el hospital de referencia
Lugar de realización de la CTO	6	Un centro en el propio centro 5 centros en el banco de tejidos
Técnica empleada	6	Todos mediante congelación lenta
Realizan descripción del protocolo de criopreservación	4	Cuatro de los centros describieron de forma breve el protocolo llevado a cabo para la CTO
En relación con el almacenamiento	4	Son centro autorizado como banco de tejidos.
Tiempo máximo que permanecen almacenadas las muestras	4	1. Indefinido 2. No está establecido, se podrán dejar de almacenar por fallecimiento del receptor del tejido o revocación del consentimiento. 3. No hay tiempo definido Hasta que se realiza el reimplante, atendiendo a criterios de atención médica del Sistema Nacional de Salud 4. No hay un límite máximo establecido.
Realización del autotrasplante de tejido ovárico	6	3 centros de forma ortotópica Un centro heterotópica Un centro ambas
Realizan una breve descripción de su localización	2	2 centros realizaron una breve descripción de la localización
Número de usuarias	4	0-5: ningún centro 5-10: 2 centros > 10: 2 centros
Indicación/es de uso	4	Los cuatro por pérdida de fertilidad por tratamiento oncológico.
Población en la que se lleva a cabo la técnica en su centro	6	Mujeres adultas en 4 centros Niñas prepuberales en 5 centros Niñas pospuberales en 3 centros

Pregunta encuesta	Centros respondedores	Respuesta
Seguimiento de las pacientes (hasta el restablecimiento de la función ovárica, técnicas de FIV, embarazo, seguimiento embarazo, complicaciones, posible siembra de células cancerígenas, etc).	2	<ol style="list-style-type: none"> Control hormonal a los 3 meses del reimplante para valoración de la funcionalidad del mismo según resultado de funcionalidad y necesidades (desde gestación inmediata, edad, ...) se realiza estimulación ovárica para FIV Se realiza seguimiento a largo plazo.
Resultados de datos (restablecimiento de la función ovárica, núm. de embarazos, nº de recién nacidos, etc).	2	<ol style="list-style-type: none"> Un centro: no se han retrasplantado ninguna de las cortezas ováricas, que se han criopreservado. Otro centro: Función ovárica tras el injerto 43 (97.7%) Nacidos vivos tras embarazo espontáneos 5 (11.4%) Pacientes con FIV 28 Recién nacidos tras FIV 5 (11.4%)
Coste global del procedimiento de criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico por paciente (recursos humanos, dispositivos, materiales o productos sanitarios fungibles y/o no fungibles, etc.)	3	<ol style="list-style-type: none"> 1336.42 € No lo tienen calculado La tarifa de congelación es alrededor de 320 € y la de descongelación unos 125 €. La obtención y el implante no tienen tarifa propia. Esta técnica está incluida dentro de un programa más amplio de preservación de la fertilidad que incluye también semen y ovocitos para pacientes oncológicos.
De forma desglosada		
• Extracción de tejidos	0	Sin respuesta
• Proceso de congelación	1	611.98 €
• Almacenaje del tejido	1	222.22 €
• Autotrasplante	0	Sin respuesta
• Otros (transporte, seguimiento, complicaciones, etc.) (respuesta abierta).	0	Sin respuesta
Información aportada a mayores no recogida en las preguntas de la encuesta	2	<ol style="list-style-type: none"> Todavía no se ha retrasplantado ninguna corteza ovárica en la Comunidad de Madrid. Datos presentado pendientes de actualización (número de pacientes tratados y resultados).
Fuente: elaboración propia.		

6. Aspectos éticos y legales

6.1. Aspectos éticos

En los casos de indicación médica de un tratamiento con potencial gonadotóxico, la información sobre la posibilidad de preservación de fertilidad y la derivación de los pacientes corresponde al equipo médico (ginecólogos, oncólogos, hematólogos, psicólogos, etc.) que realiza el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad basal (39).

Los profesionales sanitarios deberán informar del acceso a programas de PF a todas las pacientes que vayan a ser sometidas a tratamiento oncológico con potencial gonadotóxico y cuando existan expectativas de supervivencia del proceso tumoral. La información debe recibirse antes de iniciar el tratamiento oncológico y debe referirse no solo al proceso tumoral, sino también a sus consecuencias en la fertilidad. Los profesionales deben informar de las diferentes técnicas existentes para PF, y realizar la derivación a los distintos especialistas (84), incluidos psicólogos que deben apoyar a las pacientes en su afrontamiento de la enfermedad y la posible preservación de fertilidad y en la toma de decisiones al respecto (39). La urgencia en la toma de decisiones por parte de las pacientes y la presión que se ejerce sobre ellas y sus allegados hace que el diagnóstico de la enfermedad principal pueda condicionar su autonomía en las decisiones. Deben establecerse procedimientos para asegurar la mayor información en un breve plazo de tiempo (39).

Todas las pacientes deben recibir una valoración individualizada y ser informadas por un experto sobre el riesgo existente de esterilidad y de menopausia precoz, y sobre las posibles alternativas de PF (riesgos, beneficios y posibilidades de éxito de cada procedimiento), teniendo en cuenta que el riesgo puede verse modificado en el transcurso de la enfermedad. Además, se deberían comentar otras alternativas como la donación de óvulos o la adopción (84). En algunos países como Francia, se establece que, cualquier persona cuya asistencia médica pueda alterar la fertilidad, o cuya fertilidad corra el riesgo de ser alterada prematuramente, puede beneficiarse de la recolección y criopreservación de sus gametos o tejidos germinales para la posterior procreación médicamente asistida (MAP), o la preservación y restauración de su fertilidad (85). Se recomienda la preservación de gametos y no embriones.

La esterilidad y los malos resultados reproductivos son disruptores significativos de la calidad de vida en la supervivencia, afectando al 12-88% de las sobrevivientes que reciben terapias de riesgo. Para mitigar el riesgo, se recomienda el asesoramiento para la preservación de la fertilidad como estándar de atención antes de una terapia gonadotóxica. Sin embargo, persisten las disparidades en el asesoramiento sobre PF, la implementación de intervenciones de PF y la detección de efectos ginecológicos tardíos en la supervivencia. Las barreras para el asesoramiento incluyen la falta de conocimiento de los profesionales y/o de la paciente sobre la seguridad y la amplitud de las opciones actuales de PF, conceptos erróneos sobre la duración del tiempo requerido para implementar terapias de PF y el coste. En este sentido, sería necesario desarrollar estrategias para abordar las barreras e

implementar las pautas establecidas para garantizar la equidad y mejorar la calidad de la atención en todas las poblaciones (86).

En concreto, en la población adolescente, por tratarse de una población con características especiales, se deberían tener en cuenta otras consideraciones, siendo igual de importante incluir una evaluación de la madurez psicológica como física. Además, se debe dar a las adolescentes la opción de acudir a la consulta sin sus padres, y el equipo de PF debe ser consciente de las diferencias en la legislación relativa al consentimiento informado (si debe ser firmado por la adolescente o por los padres) (1).

El Grupo de Interés de Ética y Buena Práctica de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), indica la necesidad del consentimiento informado tanto en la criopreservación de ovocitos propios en pacientes oncológicas y/o sanas, como en la CTO (39).

Por último, los centros que realicen PF deberían estar acreditados para este fin, contando con instalaciones, personal y procesos estandarizados y programas de calidad. Deben disponer de programas de vitrificación de ovocitos con resultados contrastados. Todos los procesos deberán reunir los requisitos específicos según estipula la legislación vigente y el marco normativo actual (39). Además, los centros deben participar en Registros Autonómicos y Nacionales de actividad y resultados.

6.2. Aspectos legales

6.2.1. Descripción aspectos legales

Actualmente en España, la utilización de tejido ovárico crioconservado requiere la autorización previa de la autoridad sanitaria correspondiente (artículo 11 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida) (5), siendo necesario un informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA) en relación con el uso de tejido ovárico con fines reproductivos en el contexto de una técnica experimental o como proyecto de investigación. El artículo 11 también señala que, la utilización del tejido ovárico crioconservado, para cualquiera de los fines citados en dicha ley, se requerirá del consentimiento informado correspondiente debidamente acreditado.

En general, en relación con el consentimiento informado, la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (5), establece que toda mujer mayor de 18 años y con plena capacidad de obrar podrá ser receptora o usuaria de las técnicas reguladas en esta Ley, siempre que haya prestado su consentimiento escrito a su utilización de manera libre, consciente y expresa. La información y el consentimiento deberán efectuarse en formatos adecuados, siguiendo las reglas marcadas por el principio del diseño para todos, de manera que resulten accesibles y comprensibles a las personas con discapacidad. La información proporcionada, de manera previa a la firma de su consentimiento, para la aplicación de estas técnicas incluirá, en todo caso, la de los posibles riesgos, los aspectos biológicos, jurídicos y éticos de aquéllas, y deberá precisar igualmente la información relativa a las condiciones económicas del tratamiento.

La CTO y TTO conllevan una intervención quirúrgica, por lo que el consentimiento se prestará por escrito tal y como recoge el artículo 8 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (87). Esta ley dicta que, cuando el paciente menor de edad no sea capaz intelectual ni emocionalmente de comprender el alcance de la intervención; en este caso, el consentimiento lo dará el representante legal del menor, después de haber escuchado su opinión, conforme a lo dispuesto en el artículo 9 de la Ley Orgánica 1/1996, de 15 de enero, de Protección Jurídica del Menor. Y, cuando se trate de menores emancipados o mayores de 16 años no cabe prestar el consentimiento por representación, siempre que no se encuentren en los supuestos b y c del punto tres del artículo 9 sobre el consentimiento por representación (b) paciente no sea capaz de tomar decisiones, a criterio del médico responsable de la asistencia, o su estado físico o psíquico no le permita hacerse cargo de su situación. Si el paciente carece de representante legal, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho; y c) cuando el paciente tenga la capacidad modificada judicialmente y así conste en la sentencia).

La GPC de la ESHRE (1), indica que las pacientes deben disponer de formularios de consentimiento informado por escrito en los que se describan:

- Los riesgos/beneficios del procedimiento/intervención que se aplicará al receptor y a sus gametos/tejidos.
- Los resultados conocidos o desconocidos.
- Cualquier límite de edad aplicable u otros criterios para el uso de ovocitos/embriones o tejido ovárico criopreservados y un examen psicosocial relativo al bienestar del niño podría formar parte del procedimiento antes de utilizar su material almacenado
- Opciones sobre el destino del material en caso de que no se utilice durante el periodo de tiempo determinado por el centro, por ejemplo, eliminación o donación para investigación

Reconocimiento de la política del centro en materia de almacenamiento a largo plazo, incluidas las limitaciones temporales y los costes.

En relación con la población adolescente, esta GPC, recomienda que:

- Los adolescentes deben tener la opción de acudir a la consulta sin sus padres.
- El equipo de PF debe ser consciente de las diferencias en la legislación relativa al consentimiento informado (si debe ser firmado por el adolescente o por los padres).
- En las vías de derivación, debe haber opciones específicas para los pacientes adolescentes.

Además, deben tenerse en cuenta aspectos normativos específicos relacionados con el almacenamiento de tejidos en lugar de gametos, y en algunos países se requiere la aprobación de un comité ético, para niños, adultos o ambos. En cuanto a los aspectos normativos-legales, el procedimiento tiene una compleja naturaleza dual como almacenamiento de “órganos endocrinos” y “gametos”. Los estándares de la Asociación Española de Bancos de Tejidos de 2008, en el capítulo correspondiente a Tejido ovárico (capítulo XI), refiere en el apartado de caducidad que “si el almacenamiento se realiza en fase vapor o líquida de nitrógeno, el período de almacenamiento se considera indefinido” (40). Esta misma asociación a día de hoy establece los estándares de calidad recogidos en la *Guide to the quality and safety of Tissues and Cells for human application, publicada en 2022 por la European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM)* (41).

6.3. Perspectiva de la paciente sobre la CTO

La revisión sistemática de estudios cualitativos publicada en el año 2022 por Khattak et al. (62) cuyo objetivo fue conocer las experiencias de las mujeres jóvenes y adultas que se sometieron a CTO para PF, así como sus interacciones con los profesionales sanitarios, incluyó cuatro estudios (79-82) con un tamaño muestral total de 85 mujeres adolescentes y adultas (tabla 24). Los objetivos de estos estudios fueron conocer la experiencia, los sentimientos, miedos de estas pacientes en relación con la criopreservación de su tejido ovárico, así como describir el proceso sobre la ayuda a la toma de decisiones en mujeres diagnosticadas de cáncer con relación a aceptar o rechazar la criopreservación. Hay que tener en cuenta el posible conflicto de interés, de esta revisión debido a que los autores son accionistas de una clínica con servicios de CTO y TTO.

Esta revisión (62) identificó cuatro temas principales relacionados con las experiencias en las pacientes que se sometieron o consideraron someterse a CTO, en donde las experiencias se describieron como muy emotivas, relacionadas con una toma de decisión rápida y compleja, de carácter educativo y centradas hacia la preparación a largo plazo de una posible pérdida potencial de la fertilidad y la función hormonal.

En general, las participantes se sintieron agradecidas por tener la opción de preservar su fertilidad mediante la CTO, especialmente porque la criopreservación de ovocitos no era una opción factible para ellas, y destacaron que la toma de decisiones bajo presión no siempre es posible sin el apoyo de la familia y amigos. En particular, se destacó el importante papel de los profesionales sanitarios en el proceso de esta toma de decisión. Todos los estudios incluidos señalaron que la información de los clínicos y el personal de enfermería sobre el procedimiento fue un factor clave a la hora de aceptar la CTO como opción de preservación de la fertilidad, en donde las mujeres veían esta técnica como una oportunidad de futuro. En las mujeres jóvenes y aquellas que no se habían planteado ser madres surgió el dilema de verse privadas de este derecho y la oferta de CTO fue vista como una oportunidad para conseguir este propósito. No obstante, algunas participantes indicaron que quizás lo habrían reconsiderado si hubieran tenido más tiempo e información.

La sensación de agobio, tanto con el diagnóstico de cáncer como con las preocupaciones sobre la fertilidad futura, también fueron referidas por las participantes, que destacan la angustia que supone la posibilidad de perder la fertilidad. Por lo que, el apoyo psicológico a las mujeres que se someten a CTO se justifica tanto en el momento del diagnóstico de la enfermedad como en el momento de tomar decisiones sobre la futura fertilidad.

Tabla 24. Características de los estudios incluidos en la revisión de Khattak et al.

Autor Año País	Objetivos	Muestra/población	Diseño/métodos del estudio	Hallazgos/temas	Resultados específicos	Valoración de la calidad
Mitchel et al. 2020 (80) EE. UU.	Determinar los conocimientos y sentimientos de las pacientes sobre el tejido ovárico criopreservado.	8 mujeres Edad media a la hora de la entrevista: 25.8 ±6.1 (Rango 19-37 años) Edad media a CTO=20.4 ±7.5 (rango 13-35 años).	Estudio cualitativo de entrevistas, análisis de contenido inductivo (generación de temas)	<ul style="list-style-type: none"> Falta de comprensión Intención de fertilidad Función hormonal Sentimientos sobre la CTO (positivos y negativos.) 	Identificación de importantes lagunas de conocimiento entre las pacientes con tejido ovárico criopreservado, sobre sus usos, beneficios, así como un fuerte deseo de mejorar la educación de las pacientes.	Alta
Hershberger et al. 2013 (81) EE. UU.	Describir en profundidad el proceso de toma de decisiones de las mujeres diagnosticadas de cáncer a la hora de aceptar o rechazar la criopreservación de la fertilidad.	27 mujeres Edad media a la hora de la entrevista: 28.7 (Rango 19-40).	Enfoque cualitativo de teoría fundamentada	Cuatro fases de la toma de decisiones <ul style="list-style-type: none"> Identidad Contemplar Resolver Comprometerse 	<ul style="list-style-type: none"> Aclaración o proceso subyacente al que se someten las mujeres con cáncer sobre la criopreservación fértil. Mejorar la calidad de la atención a las mujeres con cáncer mediante la aplicación de una información adecuada y un asesoramiento adaptado al desarrollo y al contexto para apoyar la toma de decisiones. 	Alta
Tennyson et al. 2017 (82) Reino Unido	Explorar las experiencias vividas por adolescentes y adultos jóvenes con cáncer a los que se les ha ofrecido la criopreservación de tejido ovárico.	8 mujeres Edad media a la hora de la entrevista: 17.5 (Rango 13-22).	Estudio interpretativo cualitativo	<ul style="list-style-type: none"> Pequeño procedimiento, gran significado Mejorar la adaptación al cáncer Reducir el impacto del cáncer 	Experiencias vividas por adolescentes y mujeres adultas jóvenes con cáncer a los que se les ha ofrecido la CTO.	Alta
Bach et al. 2020 (79) Dinamarca	Conocer las experiencias de las mujeres danesas con la conservación y el trasplante de tejidos ováricos.	42 mujeres Edad media a la hora de la entrevista: 15-42 años.	Entrevistas cualitativas en profundidad semiestructuradas, enfoque analítico de teoría fundamentada.	<ul style="list-style-type: none"> Toma de decisiones La CTO como esperanza en la oscuridad Almacenamiento: oportunidades en el congelador. Trasplante: navegación, riesgos, oportunidades y resultados. Excedente de tejido: tener "algo en el banco" para el futuro 	Experiencias con la CTO y el trasplante, incluidas sus reflexiones sobre el almacenamiento de tejidos a largo plazo y el uso de tejidos sobrantes.	Alta

Fuente: Khattak et al., 2022 (62)

Los autores de esta revisión encontraron discrepancias en el periodo de seguimiento de estas pacientes, y consideraron que era necesario seguimiento más prolongado, porque podrían “olvidar que tienen un tejido guardado” para un uso futuro. Además, las participantes más jóvenes expresaron su frustración hacia la forma en que se proporcionaba la información y el uso de jerga médica, debido a la falta de conocimientos e información en este rango de edad. En este sentido, señalaron que se debe proporcionar información dirigida de forma específica a las adolescentes, considerándolo absolutamente necesario. Además, dado que las participantes más jóvenes no podían comprender aspectos de su enfermedad sobre la fertilidad, sus padres o tutores eran los que tenían que tomar estas decisiones en su nombre. Esto hizo que la mayoría se sintieran infantilizadas, como si se les arrebatara su autonomía.

Finalmente, observaron diferencias entre aquellas pacientes en los que el sistema sanitario cubría los gastos del procedimiento en comparación con aquellas que tenían que pagarlo a través de su seguro de salud o financiarlo ellas mismas. A estas últimas les preocupaba si gastar todo ese dinero les ayudaría en el futuro, ya que no había garantías de que pudieran concebir tras el trasplante.

En relación con la satisfacción de las pacientes, un estudio de la GPC de la ESHRE (1) reportó que el grado de satisfacción fue del 96%.

- Información para pacientes

De forma frecuente las mujeres con cáncer se ven implicadas en la toma de decisiones urgentes sobre si deberían someterse o no a un procedimiento para preservar su fertilidad. En este aspecto, los profesionales sanitarios deben proporcionar la suficiente información sobre las alternativas existentes para que las pacientes puedan tomar una decisión informada, en donde se explique de forma clara los aspectos técnicos de los procedimientos, así como sus implicaciones futuras relacionadas con su función reproductiva y endocrina.

La evidencia recuperada señaló que existe una gran variabilidad en cuanto a la satisfacción de las pacientes en relación con la recepción de información sobre infertilidad relacionada con el cáncer. A la mayoría de las participantes les habría gustado recibir información antes de tomar la decisión de someterse a la CTO. Además, en la mayoría de las ocasiones, las pacientes no entendían los aspectos técnicos del procedimiento de CTO, no pudiendo recordar gran parte de la información proporcionada, sobre todo porque tenían que tomar otras decisiones, por ejemplo, las relacionadas con el cáncer (62).

Por su parte, la GPC de la ESHRE (1) recomienda encarecidamente que los médicos proporcionen a las pacientes información clara sobre el impacto de su enfermedad y los tratamientos sobre la fertilidad. Este también debe incluir herramientas para la ayuda en la toma de decisiones cuando sea necesario. En esta misma línea, los autores señalaron que las revisiones sistemáticas anteriores destacaron la necesidad de aportar herramientas para la toma de decisiones de forma temprana tras el diagnóstico en el proceso de preservación de la fertilidad. Hay indicios de que las participantes preferían información escrita además de la oral, como folletos para llevar a casa. Dada la importancia de informar de forma correcta a las pacientes para la toma de decisiones sobre el procedimiento de CTO y las

opciones de preservar la fertilidad, esta guía realizó una serie de recomendaciones que se muestran en la tabla 25.

Tabla 25. Información para pacientes. Recomendaciones de GPC de la ESHRE (1)

Pregunta clínica	Grado de recomendación y fuerza de la evidencia
1. ¿Qué información es necesaria para las mujeres en riesgo de esterilidad/infertilidad?	
Los profesionales deben proporcionar información a las pacientes sobre 1) el impacto del cáncer, otras enfermedades y sus tratamientos en la función reproductiva, 2) el impacto del cáncer, otras enfermedades y sus tratamientos en la fertilidad, 3) las opciones de preservación de la fertilidad, 4) las cuestiones relacionadas con el almacenamiento en criopreservación tras la PF, 5) la infertilidad y los tratamientos de fertilidad, 6) el embarazo tras un tratamiento gonadotóxico o una enfermedad subyacente, 7) otras opciones de maternidad.	FUERTE ⊕⊕OO
La información proporcionada debe ser específica para las necesidades de cada paciente y debe realizarse un asesoramiento específico para cada edad (pediátrica, adolescentes y mujeres adultas y jóvenes).	Grado de buena práctica.
2. ¿Cómo debería ser aportada la información sobre las opciones para preservar la fertilidad?	
Se recomienda aportar herramientas para la ayuda a la toma de decisiones a las pacientes que están considerando la PF.	FUERTE ⊕⊕OO
Los profesionales sanitarios pueden considerar el uso de una lista de comprobación para una mejor provisión de información a los pacientes.	DÉBIL ⊕OOO
Los profesionales sanitarios pueden considerar el uso de una lista de comprobación para una mejor provisión de información a los pacientes.	DÉBIL ⊕OOO
Se recomienda ofrecer a los pacientes apoyo y asesoramiento psicológico cuando se enfrentan a decisiones de PF, aunque no se ha estudiado el alcance del beneficio clínico.	FUERTE ⊕OOO
Los clínicos pueden considerar derivar a las pacientes de PF que presenten factores de riesgo de malestar psicológico para que reciban apoyo y asesoramiento psicológico.	DÉBIL ⊕OOO
Fuente: GPC ESHRE, 2020 (1).	

7. Discusión

7.1. Discusión de la metodología

- Búsqueda de la literatura

Tanto la estrategia de búsqueda para interrogar las principales bases de datos, como las fuentes, han sido reproducidas sin cambios con respecto a la guía escogida para la actualización de la evidencia. Dichas estrategias combinan términos libres y descriptores que garantizan la exhaustividad de la búsqueda y los límites temporales continúan la línea temporal de la guía actualizada como se recomienda en las principales guías metodológicas (88-90). Tampoco se utilizaron límites por tipo de estudio o por idioma, para garantizar una completa recuperación de la bibliografía. Por todo esto la búsqueda bibliográfica no se considera una limitación al estudio.

Pese a que se ha realizado una búsqueda exhaustiva de estudios, no se puede garantizar que el sesgo no esté presente. Existen diferentes variables que influyen en la presencia del sesgo de publicación, como la financiación, el conflicto de intereses, el prejuicio, el prestigio de la institución, el idioma, etc., pero dos son los factores que más claramente se han relacionado y que guardan una estrecha relación entre ellos: la significación estadística y el tamaño de la muestra (91).

- Calidad de la evidencia

La actualización de la búsqueda de la GPC ESHRE (1), no localizó ningún ECA publicado ni en marcha actualmente. Solo se recuperaron estudios observacionales, concretamente serie de casos, que en general presentan una calidad metodológica baja y un elevado riesgo de sesgo. Este riesgo fue valorado a través de la escala de valoración de la evidencia para series de casos del Instituto de la Economía de la Salud (IHE) (44). Esta herramienta fue realizada mediante una metodología tipo Delphi modificado en la que participaron investigadores del Instituto junto con agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Australia y España para desarrollar una lista de verificación específica para la evaluación de la calidad de los estudios de series de casos que consta de 18 ítems. En concreto para valorar este procedimiento uno de los ítems no aplicaría puesto que hace referencia a: los resultados fueron medidos antes y después de la intervención y no procede en este caso. La valoración completa de los estudios incluidos se muestra en el anexo C, y como ya se indicó en el apartado de resultados, la puntuación osciló entre 10 y 16 lo que denota una valoración de riesgo moderado.

La calidad de la evidencia fue valorada según los perfiles GRADE (46,47) que establece cuatro niveles: alto, moderado, bajo o muy bajo en función del grado de confianza que tenemos en que la estimación del efecto sea la adecuada para efectuar una recomendación. Para los estudios de tipo observacional, este sistema parte de un nivel de calidad “a priori” baja, que podrían bajar a muy baja o subir a moderada en función de la evidencia directa, los factores de confusión, el grado de imprecisión o riesgo de sesgo de publicación. No

obstante, las situaciones que pueden determinar un incremento de la confianza en los resultados de los estudios observacionales son infrecuentes; y solo se debería considerarse este aumento si no existen limitaciones de diseño o ejecución y, además, existe un efecto muy importante inmediato o un cambio radical en el pronóstico tras una determinada intervención.

Los perfiles GRADE para las variables de resultado del procedimiento de CTO y TTO presentaron un nivel de calidad de la evidencia que osciló entre baja y muy baja, y se muestran de forma completa en el anexo D.

7.2. Discusión de los estudios incluidos

Todos los estudios publicados hasta la fecha que evaluaron el procedimiento de CTO y TTO se correspondieron con series de casos en su mayor parte retrospectivos; tanto los estudios incluidos en la GPC de la ESHRE (1) como los 13 (6, 33, 51-59, 63, 64) estudios posteriores que actualizaron su evidencia. Asimismo, en población prepuberal, la revisión sistemática de Corkum et al. (63) y una serie de casos (69).

La mayor parte de los estudios se centran en mujeres pospuberales, aunque en algunos casos incluyen también población prepuberal (55, 57-59, 63, 64). Sin embargo, los resultados fueron analizados de forma conjunta por lo que no es posible hacer un análisis por subgrupos en función del estado puberal. Solo dos publicaciones aportaron datos de población prepuberal que se correspondió con la revisión sistemática de Corkum et al. (68) y un estudio no incluido en la misma (69).

En relación con el conflicto de intereses, del total de las 18 publicaciones incluidas en este informe para responder al apartado de seguridad, efectividad y coste-efectividad, 7 estudios no referencian ninguna información (51-53, 57-59, 68), uno de los estudios de coste-efectividad señala que presenta conflictos (61) y en las 10 restantes los autores referenciaron que no presentan ningún conflicto de intereses (1, 6, 33, 54-56, 60, 63, 64, 69).

En cuanto al tamaño muestral, se observa una tendencia a un aumento del número de pacientes incluidas en las publicaciones más recientes puesto que se corresponden con cohortes que han sido seguidas por un periodo de tiempo más largo, de hasta 20-23 años, como los estudios de Colmorn et al. (63) y de Fabbri et al. (64) ambos publicados en el año 2022 con 441 y 1026 pacientes sometidas a CTO respectivamente. No obstante, habría que indicar que el número final de pacientes sometidas a CTO y TTO es bajo, puesto que solo un bajo porcentaje de estas pacientes solicitan, finalmente, el uso de su tejido criopreservado para la TTO.

Algunos de los estudios publicados fueron de carácter multicéntrico, como el proyecto FertiPROTEKT (www.fertiprotekt.com) que es una red fundada en 2006 como una asociación de 158 centros universitarios y no universitarios de medicina reproductiva en Alemania (n =137), Austria (n =13) y Suiza (n =8) (6) y en EE. UU. con tres centros participantes: el Sheba Medical Center (Israel), *Cliniques Universitaires Saint-Luc* (Bélgica)

y el Centro de Infertilidad de St.Louis (Estados Unidos (53) y en Francia en donde están involucrados 17 hospitales universitarios (52).

Otra cuestión para tener en cuenta es la heterogeneidad de los estudios publicados en relación a los criterios de inclusión de las pacientes. Si bien todas son derivadas para un tratamiento gonadotóxico, sus condiciones son muy dispares y con diferente pronóstico de sufrir una IOP. En este sentido, algunos estudios excluyen a pacientes que podrían tener un peor pronóstico en la preservación de su fertilidad. Además, los estudios también son muy dispares en cuanto a los tratamientos de FIV o TRA empleados para conseguir que las pacientes tengan descendencia.

7.3. Discusión de los resultados de seguridad

En la evaluación de la seguridad de la preservación de la fertilidad se tuvieron en cuenta las principales variables que pueden afectar a las pacientes que se someten al procedimiento: aquellas relacionadas con la intervención quirúrgica, la posible reintroducción de células malignas tras el autotrasplante en pacientes oncológicas, los nacidos vivos con anomalías congénitas y la tasa de abortos. La evidencia en la que se sustentan los resultados obtenidos para estas variables está basada en series de casos cuya metodología presenta un riesgo de sesgo moderato-alto y con una calidad de la evidencia baja-muy baja, por lo que sus resultados deben ser tomados con cautela.

- Relacionadas con el procedimiento quirúrgico

En general la evidencia señala que, tanto en población prepuberal como pospuberal, el procedimiento para la CTO y TTO es seguro con pocas complicaciones importantes o graves relacionadas con la extracción del tejido y su posterior autotrasplante, con poco sangrado, aunque se ha referenciado dolor en la zona de incisión tras la laparoscopia (52, 57, 58, 63, 64). No obstante, no debe obviarse que tanto la extirpación de tejido como su posterior autotrasplante son procedimientos quirúrgicos con sus eventos adversos inherentes como infecciones posoperatorias, posibles complicaciones anestésicas, incluidas alergias y posibles complicaciones cardíacas (55, 59). Algún estudio señaló que algunos pacientes recibieron transfusión sanguínea durante o tras la cirugía para asegurar un manejo seguro del procedimiento (92) y los autores señalan que, en el caso de la CTO para pacientes infantiles con enfermedades sistémicas raras, este procedimiento puede tener riesgos de complicaciones graves inesperadas después de la cirugía. Otros eventos adversos a tener en cuenta es el posible riesgo trombótico, riesgo de hemorragia en pacientes trombocitopénicos y pancitopénicos (incluida la anemia aplásica que requiere trasplante de médula ósea, riesgo de infección, sobre todo en pacientes inmunodeficientes y complicaciones derivadas de la dificultad de acceso a los ovarios (problemas de la paciente y/o relacionados con la enfermedad) (1).

En la GPC de la ESHRE, los estudios no reportaron complicaciones quirúrgicas severas vinculadas a la TTO, excepto por un cambio intraoperatorio a laparotomía (93). Señalaron también, que revisiones recientes confirmaron que el procedimiento se considera seguro. La laparoscopia y el reemplazo en el sitio ortotópico se utilizan a menudo, y como

tal la mayoría de los datos sobre la eficacia y la seguridad de la CTO y la TTO se basan en estos procedimientos. El trasplante en el lugar ortotópico tiene además la ventaja de una posible concepción natural, mientras que el trasplante heterotópico requiere una TRA. Por lo tanto, la laparoscopia y el reemplazo en el sitio ortotópico parecen ser la opción preferida cuando se trasplanta tejido ovárico para restaurar la fertilidad (70, 94). La cirugía de TTO y la descongelación del tejido ovárico deben realizarse en el mismo centro (1).

- Riesgo de reintroducción de la malignidad

Según la evidencia publicada no parece existir riesgo de reintroducción de células malignas en el proceso de TTO (1).

Se recomienda evaluar la presencia de células neoplásicas residuales en la corteza ovárica (y en la médula residual cuando se disponga de ella) utilizando técnicas adecuadas en todas las supervivientes de cáncer antes del TTO, y se debe informar a las pacientes de la existencia de este riesgo (1). En el caso de las pacientes en las que el ovario estuvo implicado en la neoplasia, el riesgo de reintroducir el cáncer parece superar los beneficios del procedimiento de TTO, y no se recomienda la TTO. Otras opciones como la recogida de ovocitos inmaduros del tejido pueden ser una alternativa más segura (95).

La transmisión de la enfermedad es una preocupación importante en la TTO, y aunque los riesgos dependen mucho del tipo y estadio del cáncer, es muy recomendable una discusión multidisciplinaria de los beneficios de la TTO con respecto a la fertilidad, y los riesgos de recurrencia del cáncer para todas las pacientes oncológicas (30). Algunos estudios sitúan algunas condiciones, como el sarcoma de Ewing, en un riesgo medio (10, 96), aunque la patología que conlleva el mayor riesgo sigue siendo la leucemia y en estas pacientes no se recomendaría el TTO.

Basándose en el riesgo teórico de transmisión de la enfermedad y en la disponibilidad de técnicas para detectar células malignas en el tejido antes del trasplante, parece razonable recomendar el cribado del tejido antes de la TTO (34). Deben tenerse en cuenta las limitaciones de las técnicas actuales disponibles (por ejemplo, con respecto a la detección de micrometástasis).

En el caso de las pacientes en las que el ovario estuvo implicado en la neoplasia, el riesgo de reintroducir el cáncer parece superar los beneficios del procedimiento de TTO, y no se recomienda esta técnica. Alternativas como la recogida de ovocitos inmaduros del tejido pueden ser una opción más segura (95). No obstante, la extracción de tejido ovárico durante la remisión completa para su criopreservación, combinado con una intensa evaluación del tejido antes del trasplante, ha permitido recientemente un trasplante seguro y exitoso en una superviviente de leucemia mieloide aguda. En cuanto a las demás patologías, aunque el riesgo de reintroducir células cancerosas es bajo, no se puede obviar cierto riesgo, por lo que debe realizarse un examen de los tejidos y el consentimiento informado de los pacientes antes del TTO congelado y descongelado (10).

- Resultados oncológicos en enfermedades sensibles a las hormonas

Puede preocupar el riesgo de recidiva de la enfermedad tras el procedimiento de TTO y el embarazo en pacientes con tumores sensibles a las hormonas. Está bien establecido que un embarazo posterior en mujeres tratadas por cáncer de mama con receptores hormonales positivos no aumenta el riesgo de recurrencia en comparación con las pacientes emparejadas que no tuvieron un embarazo después del tratamiento (HR 0.94; IC del 95% IC 0.70-1.26) (73, 97). Del mismo modo, el embarazo no afectó al pronóstico oncológico de las pacientes tratadas por melanoma (HR agrupado de mortalidad 0.81; IC del 95%: 0.60-1.09) (98). El embarazo puede ser incluso un factor pronóstico positivo en pacientes con cáncer de endometrio que se benefician de un tratamiento ahorrador de fertilidad (99).

En pacientes con BRCA positivo, la TTO puede ofrecerse como alternativa cuando la congelación de óvulos o embriones no es factible, pero el tejido ovárico debe ser eliminado por completo después del embarazo posterior (1). Aunque no hay pruebas de transformación maligna o de cáncer de ovario originado en el tejido ovárico injertado, parece seguro retirar todo el tejido injertado después de que las pacientes ya no tengan deseos de ser madres, posiblemente en combinación con una ooforectomía profiláctica en todas las pacientes con mutaciones en la línea germinal del BRCA o cualquier otra mutación asociada a un alto riesgo de cáncer de ovario (1).

- Abortos naturales e inducidos

La tasa de abortos naturales varió ampliamente, y aunque las tasas medias se situaron entre el 27% y el 33% (54, 63, 64, 67) algunos estudios solo reportaron 4% (52) y otros informan de tasas de hasta el 60% (51). En cuanto a los abortos inducidos, solo un estudio recogió esta variable encontrando un porcentaje del 9% (54). EL único estudio comparativo entre CTO y vitrificación de ovocitos encontró una tasa de abortos espontáneos del 28.6% y del 20% respectivamente.

Algunos estudios informan de tasas superiores de abortos entre aquellos embarazos logrados tras la FIV (67). En esta misma línea, algún estudio señaló que las tasas de nacidos vivos también fueron bajas tras la FIV, con porcentajes del 3.9% por ciclo, estimándose considerablemente más bajo que en la población general sometida a FIV; y que esto se atribuye a menudo a una respuesta deficiente a la estimulación, una alta tasa de folículos vacíos y una elevada tasa de abortos espontáneos (63). Otro factor asociado a un mayor riesgo de abortos podría ser la radiación pélvica, que parece inducir una menor posibilidad de embarazo y parto debido al daño uterino con fibrosis y vascularización deficiente, que resulta en un mayor riesgo de aborto espontáneo, disfunción placentaria, parto prematuro y bajo peso al nacer tras dosis tan bajas como 2.5 GY (63).

- Riesgos para la descendencia

No se ha informado de evidencia de riesgo adicional de anomalías congénitas o trastornos genéticos después de la TTO (69, 70). La tasa de anomalías congénitas en los niños se estimó en un 1.2%, que es comparable a la tasa de malformaciones importantes que se producen en la población general (2). En un estudio reciente sobre los resultados de fertilidad después de la TTO en 22 pacientes que recibieron quimioterapia de primera línea antes de

la CTO, los autores informaron de 13 embarazos en 7 pacientes, que dieron lugar a 8 niños sanos (33). Sin embargo, el número de nacidos vivos de estos procedimientos sigue siendo bajo y puede ser insuficiente para sacar conclusiones fiables. Este es, particularmente, el caso cuando la CTO se lleva a cabo después de la exposición a la quimioterapia. Por lo tanto, siguen siendo necesarios los estudios de cohortes de gran tamaño con recopilación de datos de seguimiento a largo plazo de los bebés, incluidos los datos sobre anomalías congénitas y otras posibles anomalías en la descendencia (1).

Finalmente, en determinadas condiciones como en los tumores ováricos o adrenales, la CTO solo debería realizarse tras una cuidadosa valoración y cuando otras opciones no son factibles. Por ejemplo, en pacientes con leucemia el tejido ovárico debería recogerse en el momento de la remisión completa (tras el primer régimen de quimioterapia) y debe analizarse mediante técnicas de detección molecular antes de la TTO. También los tumores del sistema nervioso central deben ser tomados con elevada precaución puesto que los datos son muy limitados, teniendo en cuenta que el meduloblastoma y el neuroblastoma son los considerados de mayor riesgo (1).

7.4. Discusión de los resultados de efectividad

De las variables establecidas para evaluar la efectividad del procedimiento, no se localizó información sobre la calidad de vida que, aunque fue considerada como crítica en el protocolo de este informe, no fue recogida por ninguno de los estudios recuperados.

La evidencia que avala la efectividad del procedimiento de criopreservación y posterior autotrasplante de tejido ovárico en población prepuberal y pospuberal sometida a tratamiento gonadotóxico se basa en dos revisiones sistemáticas (2, 70) y un estudio comparativo incluidos en la guía ESHRE (1) y en 8 estudios posteriores, localizados en la actualización de la guía. La evidencia es heterogénea debido, entre otros factores, a las diferentes comparaciones llevadas a cabo en los estudios.

- Nacidos vivos

La tasa de nacidos vivos reportados por los estudios es satisfactoria, publicaciones recientes han reportado tasas entre el 26% y el 38% (63); los estudios incluidos en el presente informe han comunicado porcentajes muy amplios situados entre el 0% y 67%, que puede deberse a la elevada heterogeneidad de los estudios publicados en cuanto a los criterios de selección de pacientes (condiciones con peor pronóstico en el desarrollo de IOP, etc.), edad de las pacientes, exposición al tratamiento gonadotóxico antes de la CTO, reserva ovárica o de si se emplean o no TRA. Además, en algunos casos la TNV fue calculada por embarazo y no por paciente, lo que podría sesgar la interpretación de los resultados con un aumento del porcentaje de éxito. Si tenemos en cuenta la tasa por paciente sin factores de infertilidad, la tasa máxima reportada fue de 57% nacidos vivos espontáneos, pero del 0% cuando existían factores de infertilidad asociados (54). La mayoría de los embarazos después de TTO se logran espontáneamente, pero parece que para aquellas mujeres/parejas que necesitan TRA, por razones conocidas o desconocidas, las TNV después de TTO se reducen en comparación con aquellos sin problemas de infertilidad. Algunos estudios han encontrado que en mujeres con TTO y FIV, la tasa de nacidos vivos es baja, del orden del

3.09% por ciclo, que es considerablemente más bajo que en la población general de FIV. Una posible explicación podría ser que exista una respuesta deficiente a la estimulación, una alta tasa de folículos vacíos y una alta tasa de aborto espontáneo (63).

Sin embargo, el número de nacidos vivos de estos procedimientos sigue siendo bajo y puede ser insuficiente para sacar conclusiones fiables. Este es particularmente el caso cuando la CTO se lleva a cabo después de la exposición a la quimioterapia. Por lo tanto, sigue siendo necesario la realización de estudios de cohortes de gran tamaño con recopilación de datos de seguimiento a largo plazo de los bebés, incluidos los datos sobre anomalías congénitas y otras posibles anomalías en la descendencia (1).

Se desconoce cuántas niñas y mujeres se han sometido a CTO en todo el mundo, y cuántas han regresado para TTO. La evidencia aportada por la literatura informa que, en grandes cohortes de preservación de la fertilidad, las tasas de retorno se situaron entre 3.4% y 19% dependiendo del tiempo de seguimiento (63).

En esta misma línea, los estudios incluidos reportaron una tasa de uso de tejido ovárico criopreservado también baja, con porcentajes entre el 2.9% (64) y el 15% (56) en población pospuberal, y del 2.2% en prepuberales (33). Estas tasas bajas repercuten de forma negativa en el beneficio final del procedimiento de CTO y en el caso de las pacientes prepuberales, los estudios deben esperar por periodos de seguimiento a largo plazo para poder obtener resultados sobre las variables de efectividad como la tasa de embarazos y nacidos vivos, ya que como comunicó Poirot et al. (33) no se consiguió ningún nacido vivo de la única paciente que retornó para TTO con la finalidad de tener hijos en el periodo de seguimiento del estudio.

Otro factor importante a tener en cuenta es la edad de la paciente, en la que el umbral de 36 años es crítico para obtener resultados óptimos, tal y como señaló el único estudio comparativo recuperado comparó la CTO con la VO fue realizado en el año 2018 por Díaz-García et al. (67) que reportó que el 46.7% de los embarazos se produjeron de forma espontánea, y no se consiguió ningún embarazo cuando el tejido se extrajo más allá de los 36 años. En cuanto a los nacidos vivos los autores concluyen que, aunque observaron una tendencia a una mayor tasa nacidos vivos tras la VO, la CTO es un método eficaz para preservar la fertilidad, que permite el embarazo natural y restablece la función ovárica; indicando finalmente que en los escenarios clínicos en los que la VO no es factible, la CTO sigue siendo la técnica de PF de elección y ya no debería considerarse experimental.

- Restauración de la función ovárica e inducción de la pubertad

La evidencia localizada indica altas tasas de restauración de la función ovárica, con valores que superan el 68% (52) y que llegan hasta el 94-100% de éxito según algunos de los estudios evaluados (53, 63, 64). Respecto a la longevidad de los injertos puede variar desde unos pocos meses hasta más de 10 años, aunque parece haber una duración media de entre 2.5 a 5 años (63). En el estudio comparativo de Díaz-García et al. (67), el 97% de las pacientes que se sometieron a la CTO reanudaron o mejoraron la función ovárica endocrina.

Diversos estudios han encontrado un impacto significativo entre la edad de la paciente y la reserva ovárica, con una tasa de restauración en el 63.9-95% de las pacientes tratadas con un umbral máximo de 36 años (2, 70). En pacientes mayores de esta edad y/o con baja reserva ovárica, los riesgos del procedimiento pueden superar los limitados beneficios, por lo que se sugiere utilizar otras intervenciones diferentes a la CTO para preservar la fertilidad, como puede ser la criopreservación de ovocitos (1, 67).

En población prepuberal, la restauración de la función ovárica y hormonal parece ser efectiva con el 100% de éxito (68, 69). Y en relación con la inducción de la pubertad, un estudio indicó que, solo una paciente de 10 años fue sometida a este proceso que resultó en un éxito (33). No obstante, estos datos están basados en una evidencia limitada, con pocos estudios y un bajo tamaño muestral, por lo que hay que tener cautela a la hora de generalizar estos resultados. Algún estudio indicó que la recuperación de la función endocrina con una disminución en los niveles de FSH por debajo de 25 UI/L se logró en casi todas las mujeres después de TTO (63), lo que está de acuerdo con los resultados de otros centros experimentados.

- Curva de aprendizaje

Los estudios destacan la elevada relevancia de la experiencia del centro de trasplante. Las tasas de éxito fueron más altas en los centros con ≥ 10 trasplantes, por lo que el trasplante solo debería ser realizado por centros experimentados. Sin embargo, los resultados de este estudio deben interpretarse con cuidado. En primer lugar, los autores indican que las diferencias no son significativas y no está claro si las tasas más altas de embarazo se deben a un mejor rendimiento quirúrgico de los centros experimentados, o a una mejor experiencia en la congelación y descongelación del tejido ovárico, o si podría haber sesgos por la diferente intensidad de la atención de seguimiento en los centros. Además, cabe señalar que la comparación de los resultados de los centros con < 10 o ≥ 10 trasplantes realizados se basan en el número de trasplantes y no en el número de pacientes trasplantados (6).

La GPC ESHRE (1) también señala que el cirujano debe adquirir las habilidades necesarias, y el laboratorio requiere una competencia específica que no está fácilmente disponible en los laboratorios de TRA, incluyendo el equipo y los procedimientos específicos estándar (manipulación, criopreservación, transporte, etc.).

7.5. Discusión de los aspectos económicos y organizativos

El estudio de Raimondo et al. (61) muestra una serie de limitaciones en su realización. Además, sus autores declaran la existencia de conflictos de intereses. Este estudio demostró que la CTO es más eficaz que la vía sin CTO en términos de TNV (0.33 frente a 0.12); sin embargo, la CTO en el presente modelo resulta en un elevado coste, con un ICER de casi 900 000 €. En el análisis de sensibilidad relativo a la cobertura sanitaria, en el que se eliminaron los costes de recogida, criopreservación y almacenamiento durante 5 años, el ICER para las pacientes que se someten a la CTO antes de la quimioterapia de alto riesgo en este modelo fue de 23 980 €. A pesar de que este escenario supone una disminución

del coste por nacimiento vivo de 863 274 €, el coste se considera demasiado elevado en comparación con el producto interior bruto per cápita de Italia (29 639 €).

Chung et al. (60) señaló que los dos métodos evaluados variaron mucho en su disponibilidad, sus costes iniciales y finales, y su eficacia, y lo que es más importante, hasta la fecha ningún estudio había comparado la rentabilidad de estos dos métodos en la población oncofétil.

Este estudio (60) encontró que la CO, aunque es más eficaz desde el punto de vista clínico para lograr un nacimiento vivo, no es rentable en comparación con el CTO en esta población de pacientes, teniendo en cuenta las estimaciones actuales de precios y utilización. Sin embargo, se observa que un aumento en la utilización y una disminución del coste inicial de la CO antes de la quimioterapia tiene efectos significativos en la eficiencia de las dos estrategias, como se muestra en los análisis de sensibilidad y el escenario alternativo, en el que el precio de la oncofertilidad estandarizada como norma de atención. Concluyen que, dada la situación actual, en la que predomina el elevado coste inicial de la CO, la CTO puede ser una opción razonablemente rentable para las mujeres que buscan preservar su fertilidad antes de recibir tratamiento con quimioterapia gonadotóxica.

A nivel organizativo, los centros que realicen PF deberían estar acreditados para este fin, contando con instalaciones, personal y procesos estandarizados y programas de calidad. Además, deberían participar en registros tanto a nivel autonómico como nacional para poder hacer un seguimiento de la actividad y de los resultados.

7.6. Discusión de los aspectos éticos, legales y perspectiva de las pacientes

Tanto las condiciones oncológicas como las no oncológicas pueden producir daño a los órganos reproductivos. Este daño puede ser causado por la enfermedad misma o por su tratamiento, que puede incluir la extirpación quirúrgica de los órganos reproductivos o tratamientos de quimioterapia gonadotóxica o radioterapia sobre órganos reproductivos. Como resultado, las pacientes con cáncer prepuberal pueden estar en riesgo de retraso en el crecimiento puberal, y las mujeres adultas pueden experimentar menopausia temprana, daño uterino y/o síntomas de disfunción sexual. Todos estos aspectos deberían ser tratados con las pacientes susceptibles de recibir un procedimiento para preservar su fertilidad y/o función endocrina, considerando la esterilidad/infertilidad asociada al cáncer u otras condiciones puede tener importantes repercusiones psicológicas para las pacientes, que pueden requerir un apoyo psicológico relacionados con la fertilidad.

La literatura muestra que, en muchos casos las pacientes se sienten desinformados en relación con las opciones que pueden tener en cuanto a preservar su fertilidad, por ello es importante la implementación de protocolos dirigidos a informar de manera correcta a esta población por un especialista en el tema. El asesoramiento sobre fertilidad en estas pacientes es fundamental y tiene una doble función, tanto de ayuda en la toma de decisiones sobre el tratamiento de fertilidad, como en el apoyo a las pacientes con la angustia emocional asociada a la posible pérdida de fertilidad tanto en el momento

del diagnóstico de cáncer, como a largo plazo. Hay una necesidad de apoyo psicológico para pacientes de fertilidad, junto con recomendaciones para pacientes adolescentes y mujeres jóvenes, y para familiares de pacientes oncológicos implicados en la fertilidad y la atención oncológica. De cara al futuro, disponer de directrices claras en el contexto de la preservación de la fertilidad es beneficioso, al eliminar la subjetividad de quién realiza el asesoramiento, explicitando en qué consisten los procedimientos y estableciendo el nivel de apoyo psicosocial puede ser más eficaz en el apoyo longitudinal a las pacientes con cáncer (100).

El impacto psicológico de un diagnóstico de cáncer es considerable y puede complicarse aún más si a ese estado se le añade la preocupación con la fertilidad futura, que va a requerir un asesoramiento adecuado y guiado por profesionales sanitarios (62). Hay resultados que sugieren que las mujeres que se someten a la preservación de la fertilidad en el momento del diagnóstico de cáncer tienen peor salud mental en comparación con las pacientes infértiles. Por lo tanto, algunas pacientes pueden beneficiarse de un asesoramiento psicológico de la preservación de la fertilidad, ya que los estados emocionales extremos que causan angustia pueden alterar la toma de decisiones (62). En este sentido, conviene resaltar la importancia del efecto psicológico que tiene en estas pacientes el poder preservar su fertilidad, con un gran impacto en su estado anímico, y que puede ayudar a llevar mejor el tratamiento.

Las mujeres que se han sometido a este procedimiento han descrito sus experiencias como emotivas, que requieren la toma de decisiones urgentes. Por ello, los profesionales sanitarios que atienden a jóvenes y mujeres que se someten a este método deben tener en cuenta el bienestar emocional de las pacientes, así como disponer del tiempo y de los conocimientos para ayudarles a tomar una decisión informada (62). Por tanto, las jóvenes o las mujeres que se someten a este método de fertilidad deben recibir información clara en relación a este procedimiento. Esto debería implicar una educación clara sobre los aspectos técnicos del procedimiento, así como sus implicaciones futuras relacionadas con su función reproductiva y endocrina (62). Así como explicar de forma clara tanto las posibilidades de éxito del procedimiento, como los riesgos asociados en cuanto a la tasa de abortos, etc. y aunque no parece existir riesgo de reintroducción de células malignas, esto debería estar indicado. En cuanto a la satisfacción de las pacientes con el procedimiento, un estudio reportó tasas de hasta el 96%. (74). Una vez superado el cáncer, aquellas mujeres que han preservado su fertilidad, ya sea mediante la CTO o la CO, sienten una tranquilidad mayor en relación a las pacientes que no han tenido esta opción.

Concretamente en menores, se localizó una revisión sistemática del año 2022 cuyo objetivo fue proporcionar datos sobre el desacuerdo entre padres e hijos con respecto a la PF en general, incluyendo también la CTO. Incluyeron los estudios que analizaban puntos de vista entre padres e hijos sobre la PF, excluyeron los estudios realizados en mayores de 18 años (101). Del análisis temático surgieron varios temas: los menores generalmente desean participar en el proceso de toma de decisiones de PF y algunos padres dudan en involucrar a sus hijos menores de edad. Los estudios que presentaron evidencia de que existe discordancia padre-hijo mostraron que los menores pueden estar más a favor de la PF que sus padres. Sería recomendable que los padres acompañen a las menores para ofrecerles el máximo apoyo.

Las guías clínicas aconsejan a los profesionales implicados en la atención oncológica que discutan los efectos secundarios gonadotóxicos del tratamiento del cáncer con cada paciente joven con cáncer y que remitan a los pacientes a un especialista en medicina reproductiva para asesoramiento sobre PF tan pronto como sea posible después del diagnóstico. El conflicto decisional se puede definir como un estado de incertidumbre sobre un curso de acción y básicamente mide la dificultad que tienen los pacientes para decidir qué hacer. La derivación precoz a una consulta de medicina reproductiva permitirá que las pacientes tomen una decisión informada. Las guías concluyen que, con el fin de mejorar la calidad de la atención de la PF en mujeres jóvenes, se deben desarrollar herramientas que ayuden a explorar las expectativas de los pacientes sobre su deseo de tener descendencia, así como a proporcionar la información correcta sobre la carga de los tratamientos de PF (15).

8. Conclusiones

- La criopreservación de tejido ovárico y el trasplante de tejido ovárico es la única opción para preservar la fertilidad en niñas prepuberales.
- La técnica se realiza principalmente por laparoscopia y el protocolo de congelación lenta está bien establecido y se considera el procedimiento estándar.
- Los resultados sobre la seguridad y efectividad del procedimiento de criopreservación y posterior autotrasplante de tejido ovárico en población prepuberal y pospuberal con condiciones oncológicas, o no malignas, proceden de series de casos que implican un diseño metodológico con un riesgo de sesgo moderado-alto y una calidad de la evidencia baja-muy baja.
- **Seguridad del procedimiento**
 - **Población pospuberal y adulta**
 - › El procedimiento podría considerarse seguro, con poco sangrado y sin complicaciones importantes. No obstante, se trata de una intervención quirúrgica con sus eventos adversos inherentes como infecciones posoperatorias o posibles complicaciones anestésicas. Calidad de la evidencia GRADE baja.
 - › Dependiendo del tipo de cáncer, la evidencia sugiere que podría existir o no riesgo de reintroducción de células malignas. Por ello, debe evaluarse este riesgo utilizando técnicas adecuadas en todas las supervivientes de cáncer antes del trasplante tejido ovárico. Calidad de la evidencia GRADE baja
 - › La evidencia sugiere que no existe un mayor riesgo de anomalías congénitas para los niños nacidos tras este procedimiento. Calidad de la evidencia GRADE baja.
 - › La evidencia es muy incierta en el caso de las pacientes con tumores sensibles a las hormonas. El embarazo y el trasplante tejido ovárico no se consideran contraindicados. Calidad de la evidencia GRADE muy baja.
 - › El procedimiento podría producir una tasa de abortos naturales entre un 4% y 60%. Calidad de la evidencia GRADE baja.
 - **Población prepuberal**
 - › La poca evidencia focalizada exclusivamente en niñas prepuberales que aporta resultados de seguridad, sugiere que la técnica no está asociada a ninguna complicación ni eventos adversos. Calidad de la evidencia GRADE baja.

- › No existe información en pacientes prepuberales sobre los procesos oncológicos relacionados con la reintroducción de células malignas, nacidos vivos con anomalías congénitas, procesos oncológicos en enfermedades hormono-sensibles que se vean alteradas en el embarazo, abortos o en población más susceptible a presentar eventos adversos tras criopreservación tejido ovárico y trasplante tejido ovárico.

- **Efectividad del procedimiento**

- **Población pospuberal y adulta**

- › La evidencia sugiere una tasa de nacidos vivos por paciente pospuberal y adulta entre el 0% y el 57% que podría depender de la existencia de factores de fertilidad asociados, del empleo de las diferentes técnicas de reproducción asistida y de la edad de las pacientes. Calidad de la evidencia GRADE baja.
- › La restauración de la función ovárica podría situarse entre el 68% y 100%, con un impacto significativo de la edad, situándose el umbral a los 36 años. Calidad de la evidencia GRADE baja.
- › No existe información sobre la calidad de vida de las pacientes pospuberales y adultas que reciben criopreservación o trasplante de tejido ovárico.

- **Población prepuberal**

- › Basada en una evidencia escasa y muy incierta, la tasa de nacidos vivos podría ser del 50%. Calidad de la evidencia GRADE muy baja.
- › Evidencia escasa y muy incierta, señala que el procedimiento sería exitoso en la restauración ovárica. Calidad de la evidencia GRADE muy baja.
- › Evidencia escasa y muy incierta, señala que el procedimiento sería exitoso en la inducción de la pubertad en niñas y adolescentes. Calidad de la evidencia GRADE muy baja.
- › No existe información sobre la calidad de vida de las pacientes prepuberales que reciben criopreservación tejido ovárico y trasplante tejido ovárico.

Aunque, actualmente, la CTO y el TTO es un procedimiento empleado en un mayor número de pacientes y países, sus resultados deben ser tomados con cautela.

- **Coste-efectividad**

- Los costes fueron muy elevados para la tasa de nacidos vivos para la criopreservación del tejido ovárico frente a no realizar ningún procedimiento de preservación de fertilidad; con una razón coste incremental que depende de la función de la tasa de utilización, oscilando entre los 887 254 € y los 95 919 € para tasas del 5% y 60% respectivamente.

- La criopreservación de ovocitos también alcanzó un ICER elevado al compararlo con la criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico, con una razón coste incremental por nacido vivo de 1 163 954 \$, que también depende de la tasa de utilización.
- **Aspectos organizativos**
 - El procedimiento debe realizarse en centros especializados, con profesionales especialmente formados y capacitados, de carácter multidisciplinar bien constituido, con comités establecidos y protocolos consensuados, en contexto hospitalario. Con un mínimo de casos anuales y con un seguimiento a largo plazo que será responsabilidad del centro que realiza la criopreservación de tejido ovárico.
 - Sería necesario establecer un registro nacional y una base de datos de investigación para generar información basada en pruebas sobre el retorno de la función reproductora tras el trasplante de tejido ovárico criopreservado.
- **Perspectiva de las pacientes/asesoramiento**
 - No existe información sobre la perspectiva de niñas prepuberales.
 - Las mujeres jóvenes y adultas que se han sometido a criopreservación de tejido ovárico han descrito sus experiencias como emotivas y que requieren la toma de decisiones urgentes.
 - Los/las profesionales sanitarios/as deben tener en cuenta el bienestar emocional de las pacientes, así como disponer del tiempo y de los conocimientos necesarios para ofrecer una información clara respecto a esta técnica para ayudar en la toma de una decisión informada.
 - El asesoramiento sobre fertilidad tiene una función de apoyo a las pacientes con la angustia emocional asociada a la potencial pérdida de fertilidad en el momento del diagnóstico de cáncer.
 - Las pacientes deberían ser asesoradas de forma individual de las indicaciones y riesgos, y por un equipo multidisciplinar de profesionales que les proporcione información del impacto del cáncer (u otras enfermedades y sus tratamientos) sobre la fertilidad, así como las opciones disponibles para preservarla según el grupo de edad (pediátrica, adolescente o adulta), incluyendo la criopreservación de tejido ovárico y sus alternativas en el caso de mujeres adultas y jóvenes pospuberales. En población adolescente, es necesario conocer y cubrir las necesidades específicas de información y asesoramiento requeridas para este grupo de edad teniendo en cuenta su capacidad, competencia y autonomía.

Autoría

Autoría

Lucinda Paz Valiñas. Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Diseño del protocolo, selección de estudios, extracción de datos, valoración de sesgos, redacción y aceptación del documento.

María del Carmen Maceira Rozas. Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Diseño del protocolo, revisión por pares, redacción parcial, revisión y aceptación del documento.

Beatriz Casal Acción. Documentalista. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Revisión del protocolo, diseño y ejecución de la estrategia de búsqueda, redacción parcial, revisión y aceptación del documento.

Teresa Mejuto Martí. Documentalista. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Revisión del protocolo, búsqueda preliminar del protocolo y bases de datos de GPC.

Declaración de intereses

Las autoras y revisoras/es externas/os de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés relacionado con este informe y el procedimiento evaluado.

Secretaría

Noemí Raña Villar. Administrativa. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud,(ACIS).

Revisión externa

Beatriz González López de Bustamante. Codirectora de laboratorios de Andrología, Embriología y Criopreservación de Clínica NIDA. En representación de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR).

Encarnación Luzón Sánchez. Representante de la Asociación Nacional para Problemas de Infertilidad Asociación de pacientes (ASPROIN).

Dolors Manau Trullàs. Jefa de la Unidad de Reproducción Humana Asistida del Hospital Clínic de Barcelona. En representación de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

Miguel Solé Inajeros. Responsable del Área de Criobiología. Salud de la mujer Dexeus.
En representación de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción
(ASEBIR).

Agradecimientos

Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR)

Asociación Nacional para Problemas de Infertilidad Asociación de pacientes (ASPROIN)

Sociedad Española de Fertilidad (SEF)

Referencias bibliográficas

1. ESHRE Female Fertility Preservation Guideline Development Group. Female Fertility Preservation. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Strombeek-Bever: ESHRE, 2020. Disponible en: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Female-fertility-preservation>
2. Pacheco F, Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reprod Sci.* 2017;24(8):1111-20. PubMed PMID: 28701069.
3. Asensio del Barrio C, Palma Ruiz M. Estudio de la efectividad y de la seguridad de la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII, 2018.
4. Shi Q, Xie Y, Wang Y, Li S. Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):8538. PubMed PMID: 28819292.
5. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Boletín Oficial del Estado, núm 126, 27-05-2006.
6. Lotz L, Bender-Liebenthrön J, Dittrich R, Häberle L, Beckmann MW, Germeyer A, et al. Determinants of transplantation success with cryopreserved ovarian tissue: data from 196 women of the FertiPROTEKT network. *Hum Reprod.* 2022;37(12):2787-96. PubMed PMID: 36272106.
7. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2019;112(6):1022-33. PubMed PMID: 31843073.
8. CIE-11 para las estadísticas de mortalidad y morbilidad (CIE-11 EMM). 16 Enfermedades del sistema genitourinario. Enfermedades del aparato genital femenino. GA30 Trastornos menopáusicos o perimenopáusicos. GA30.6 Insuficiencia ovárica prematura [consultado 31 ene 2023]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/756899519>
9. Lee S, Ozkavukcu S, Ku SY. Current and Future Perspectives for Improving Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation Outcomes for Cancer Patients. *Reprod Sci.* 2021;28(6):1746-58. PubMed PMID: 33791995.
10. Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in women for medical and social reasons: Oocytes vs ovarian tissue. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;70:63-80. PubMed PMID: 32800711.

11. Lambertini M, Goldrat O, Toss A, Azim HA, Jr., Peccatori FA, Ignatiadis M, et al. Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:61-70. PubMed PMID: 28750297.
12. Peccatori FA, Mangili G, Bergamini A, Filippi F, Martinelli F, Ferrari F, et al. Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? *Hum Reprod.* 2018;33(2):181-7. PubMed PMID: 29207007.
13. Turan V, Oktay K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging. *Hum Reprod Update.* 2020;26(1):43-57. PubMed PMID: 31822904.
14. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2917-31. PubMed PMID: 16651642.
15. Baysal Ö, Bastings L, Beerendonk CC, Postma SA, IntHout J, Verhaak CM, et al. Decision-making in female fertility preservation is balancing the expected burden of fertility preservation treatment and the wish to conceive. *Hum Reprod.* 2015;30(7):1625-34. PubMed PMID: 26034191.
16. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1994-2001. PubMed PMID: 29620997.
17. Dolmans MM, Lambertini M, Macklon KT, Almeida Santos T, Ruiz-Casado A, Borini A, et al. European REcommendations for female FERtility preservation (EU-REFER): A joint collaboration between oncologists and fertility specialists. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:233-40. PubMed PMID: 31092380.
18. Anderson RA, Wallace WH, Baird DT. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. *Reproduction.* 2008;136(6):681-9. PubMed PMID: 18682546.
19. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2022. Madrid: SEOM, 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
20. Landín I, Barbería E, Dasi C, Arimany-Manso J. Muerte inesperada debida a granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss). *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* 2019;42(1):83-7.
21. Shi L. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Prevalence, treatment, and outcomes. *Rheumatol Int.* 2017;37:1779-88.
22. Matos-Cruz R, Bascones-Martínez A. Pénfigo: Una revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol.* 2009;25(2):67-82.

23. European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs AISBL [Sede web]. 2020 [consultado 02 feb 2023]. Sickle Cell Disease: An European Overview. Disponible en: <https://www.eucope.org/sickle-cell-disease-an-european-overview/>
24. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):107-19. PubMed PMID: 29296024.
25. Martínez Romero C, Pérez Romero MA. Enfermedad inflamatoria intestinal: Nutrición en el desarrollo, evolución y prevención de patologías crónicas prevalentes. *European Journal of Health Research*. 2021;7(1):1-10.
26. Federación Española del Síndrome X Frágil. Síndrome X frágil Madrid: Síndrome X Frágil; [consultado 16 ene 2023]. Disponible en: <https://xfragil.org/sindrome-x-fragil/el-sindrome/>
27. Barreda Bonis AC, González Casado I. Síndrome de Turner. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:267-83.
28. Narváez J. Lupus eritematoso sistémico 2020. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(11):494-501.
29. García de Yébenes MJ, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio-sanitario. *Reumatol Clin Supl*. 2018;14(2):3-6.
30. Andersen CY, Bollerup AC, Kristensen SG. Defining quality assurance and quality control measures in connection with ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a call to action. *Hum Reprod*. 2018;33(7):1201-4. PubMed PMID: 29718400.
31. Karavani G, Schachter-Safrai N, Chill HH, Mordechai Daniel T, Bauman D, Revel A. Single-Incision Laparoscopic Surgery for Ovarian Tissue Cryopreservation. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(3):474-9. PubMed PMID: 29032255.
32. Poirot C, Vacher-Lavenu M, Helardot P, Guibert J, Brugieres L, Jouannet P. Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. *Hum Reprod*. 2002;17(6):1447-52. PubMed PMID: 12042259.
33. Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, Prades-Borio M, Marzouk F, de Lambert G, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):630-7. PubMed PMID: 30919447.
34. Bastings L, Beerendonk CC, Westphal JR, Massuger LF, Kaal SE, van Leeuwen FE, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):483-506. PubMed PMID: 23817363.

35. Hinkle K, Orwig KE, Valli-Pulaski H, Taylor S, van Leeuwen K, Carpentieri D, et al. Cryopreservation of Ovarian Tissue for Pediatric Fertility. *Biopreserv Biobank*. 2021;19(2):130-5. PubMed PMID: 33847512.
36. Organización Nacional de Trasplantes, Asociación Española de Bancos de Tejidos (AEBT). Plan Estratégico Nacional de Tejidos. 2022-2026. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2022. [consultado 17 ene 2023]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Documents/Plan%20Estrat%C3%A9gico%20Nacional%20de%20Tejidos%202022-2026.pdf>
37. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Organización Nacional de Trasplantes. Registro de Centros Autorizados para Extracción, Procesamiento e Implante de Células y Tejidos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2023 [consultado 17 ene 2023]. Disponible en: <https://reports.ont.es/Autorizaciones.aspx>
38. Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. *Boletín Oficial del Estado*, núm 163, 5-07-2014.
39. Grupo de Interés de Ética y Buena Práctica de la Sociedad Española de Fertilidad. Manual de Buena Práctica Clínica en Reproducción Asistida. Madrid: SEF, 2016. [consultado 31 ene 2023]. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/noticias/manualBuenaPractica.pdf>
40. Asociación Española de Bancos de Tejidos. Estándares de la Asociación Española de Bancos de Tejidos. 2008. [consultado 20 ene 2023]. Disponible en: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/EstandaresAEBT.pdf>
41. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. Strasbourg: Council of Europe, 2022. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>
42. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, 2016. Informe N.º: avalia-t 2015/10. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/9007>
43. Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;21(358):j4008.

44. Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. Edmonton (AB): Institute of Health Economics, 2012. Disponible en: <https://www.ihe.ca/advanced-search/development-of-a-quality-appraisal-tool-for-case-series-studies-using-a-modified-delphi-technique>
45. Consorcio AGREE. Instrumento Agree II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica [Internet]. Agree Trust; 2009 [consultado 02 ene 2023]. Disponible en: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Spanish.pdf
46. The GRADE Working Group. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) [Internet]. 2021 [consultado 27 feb 2021]. Disponible en: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
47. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group, [Internet]. 2013. Disponible en: http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/design/client/handbook/handbook.html
48. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos). Diario Oficial de la Unión Europea, n° L119, 4-05-2016.
49. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Boletín Oficial del Estado, num 294, 6-12-2018.
50. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. PubMed PMID: 33782057.
51. Dueholm Hjorth IM, Kristensen SG, Dueholm M, Humaidan P. Reproductive outcomes after in vitro fertilization treatment in a cohort of Danish women transplanted with cryopreserved ovarian tissue. Fertil Steril. 2020;114(2):379-87. PubMed PMID: 32624219.
52. Pretalli JB, Frontczak Franck S, Pazart L, Roux C, Amiot C. Development of Ovarian Tissue Autograft to Restore Ovarian Function: Protocol for a French Multicenter Cohort Study. JMIR Res Protoc. 2019;8(9):e12944. PubMed PMID: 31573931.
53. Shapira M, Dolmans MM, Silber S, Meirou D. Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. Fertil Steril. 2020;114(2):388-97. PubMed PMID: 32605799.

54. Vatel M, Torre A, Paillusson B, Scheffler F, Bergere M, Benkhalifa M, et al. Efficacy of assisted reproductive technology after ovarian tissue transplantation in a cohort of 11 patients with or without associated infertility factors. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(2):503-11. PubMed PMID: 33389379.
55. Brodigan K, Kapadia M, Frazier AL, Laufer MR, Yu R, Weil BR, et al. Safety of Surgical Fertility Preservation Procedures in Children Prior to Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(8):696.e1-.e4. PubMed PMID: 33864966.
56. Delattre S, Segers I, Van Moer E, Drakopoulos P, Mateizel I, Enghels L, et al. Combining fertility preservation procedures to spread the eggs across different baskets: a feasibility study. *Hum Reprod.* 2020;35(11):2524-36. PubMed PMID: 32951035.
57. Joshi VB, Behl S, Pittock ST, Arndt CAS, Zhao Y, Khan Z, et al. Establishment of a Pediatric Ovarian and Testicular Cryopreservation Program for Malignant and Non-Malignant Conditions: The Mayo Clinic Experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021;34(5):673-80. PubMed PMID: 33910089.
58. Rowell EE, Corkum KS, Lautz TB, Laronda MM, Walz AL, Madonna MB, et al. Laparoscopic unilateral oophorectomy for ovarian tissue cryopreservation in children. *J Pediatr Surg.* 2019;54(3):543-9. PubMed PMID: 30782317.
59. Takae S, Furuta S, Iwahata H, Iwahata Y, Keino D, Kanamori R, et al. Cryopreservation of paediatric ovarian tissue with an updated version of the Edinburgh criteria for appropriate patient selection. *Reprod Biomed Online.* 2022;44(4):667-76. PubMed PMID: 35279375.
60. Chung EH, Lim SL, Myers E, Moss HA, Acharya KS. Oocyte cryopreservation versus ovarian tissue cryopreservation for adult female oncofertility patients: a cost-effectiveness study. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(9):2435-43. PubMed PMID: 33977465.
61. Raimondo D, Giaquinto I, Maletta M, Vicenti R, Iodice R, Arena A, et al. Cost-effectiveness analysis of ovarian tissue cryopreservation and transplantation for preservation of fertility in post-pubertal oncological women submitted to high-risk gonadotoxic chemotherapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022. PubMed PMID: 35044702.
62. Khattak H, Woodman H, Afifi Y, Amorim CA, Fishel S, Gallos I, et al. Experiences of young girls and women undergoing ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and thematic synthesis. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2022;43(4):502-16. PubMed PMID: 35786203.
63. Colmorn LB, Pedersen AT, Larsen EC, Hansen AS, Rosendahl M, Andersen CY, et al. Reproductive and Endocrine Outcomes in a Cohort of Danish Women following Auto-Transplantation of Frozen/Thawed Ovarian Tissue from a Single Center. *Cancers (Basel).* 2022;14(23). PubMed PMID: 36497354.

64. Fabbri R, Vicenti R, Magnani V, Paradisi R, Lima M, De Meis L, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: 20 years experience in Bologna University. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1035109. PubMed PMID: 36313739.
65. International Clinical Trials Registry Portal [Base de datos en línea]. Geneva: WHO; 2020. [actualizado 27 ene 2021; consultado 26 may 2023] Prospective randomized controlled clinical trial of bilateral ovarian suspension or unilateral ovarian suspension and unilateral ovarian tissue cryopreservation before adjuvant radiotherapy and / or chemotherapy for cervical cancer. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02184793/full>
66. Schleedoorn M, van der Velden J, Braat D, Beerendonk I, van Golde R, Peek R, et al. TurnerFertility trial: PROTOCOL for an observational cohort study to describe the efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in females with Turner syndrome. *BMJ Open*. 2019;9(12):e030855. PubMed PMID: 31831533.
67. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I, et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2018;109(3):478-85.e2. PubMed PMID: 29428307.
68. Corkum KS, Rhee DS, Wafford QE, Demeestere I, Dasgupta R, Baertschiger R, et al. Fertility and hormone preservation and restoration for female children and adolescents receiving gonadotoxic cancer treatments: A systematic review. *J Pediatr Surg*. 2019;54(11):2200-9. PubMed PMID: 30773394.
69. Imbert R, Moffa F, Tselididis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F, et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(9):1931-40. PubMed PMID: 24958067.
70. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(4):561-70. PubMed PMID: 29497953.
71. Hoekman EJ, Louwe LA, Rooijers M, van der Westerlaken LAJ, Klijn NF, Pilgram GSK, et al. Ovarian tissue cryopreservation: Low usage rates and high live-birth rate after transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(2):213-21. PubMed PMID: 31538662.
72. Bystrova O, Lapina E, Kalugina A, Lisyanskaya A, Tapilskaya N, Manikhas G. Heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a case series. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(12):1043-9. PubMed PMID: 31373236.
73. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, Dechene J, Azim HA, Jr., Desir J, et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2018;29(1):237-43. PubMed PMID: 29045555.

74. Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, et al. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1046-54. PubMed PMID: 28333228.
75. Paradisi R, Macciocca M, Vicenti R, Rossi S, Morselli-Labate AM, Mastroroberto M, et al. New insights in the selection and management of cancer patients applicants for ovarian tissue cryopreservation. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(11):881-5. PubMed PMID: 27227875.
76. Lotz L, Maktabi A, Hoffmann I, Findekle S, Beckmann MW, Dittrich R. Ovarian tissue cryopreservation and retransplantation--what do patients think about it? *Reprod Biomed Online.* 2016;32(4):394-400. PubMed PMID: 26825247.
77. Schmidt KT, Nyboe Andersen A, Greve T, Ernst E, Loft A, Yding Andersen C. Fertility in cancer patients after cryopreservation of one ovary. *Reprod Biomed Online.* 2013;26(3):272-9. PubMed PMID: 23352102.
78. Dittrich R, Lotz L, Mueller A, Hoffmann I, Wachter DL, Amann KU, et al. Oncofertility: combination of ovarian stimulation with subsequent ovarian tissue extraction on the day of oocyte retrieval. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:19. PubMed PMID: 23510640.
79. Bach AS, Macklon KT, Kristensen SG. Futures and fears in the freezer: Danish women's experiences with ovarian tissue cryopreservation and transplantation. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(3):555-65. PubMed PMID: 32736871.
80. Cordeiro Mitchell CN, Whiting-Collings LJ, Christianson MS. Understanding Patients' Knowledge and Feelings Regarding Their Cryopreserved Ovarian Tissue: A Qualitative Interviewing Study. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2020;9(4):502-7. PubMed PMID: 32255707.
81. Hershberger PE, Finnegan L, Pierce PF, Scoccia B. The decision-making process of young adult women with cancer who considered fertility cryopreservation. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2013;42(1):59-69. PubMed PMID: 23167639.
82. Tennyson R. An interpretative phenomenological analysis study into the experience of teenagers and young adults offered ovarian tissue cryopreservation following a cancer diagnosis [Tesis doctoral]. Oxford: University of Oxford; 2017.
83. Tong A, Flemming K, McInnes E, Oliver S, Craig J. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:181. PubMed PMID: 23185978.
84. Asensio del Barrio C, Palma Ruiz M. Estudio de la efectividad y de la seguridad de la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII, 2017.

85. Leflon M, Rives-Feraille A, Letailleur M, Petrovic CH, Martin B, Marpeau L, et al. Experience, and gynaecological and reproductive health follow-up of young adult women who have undergone ovarian tissue cryopreservation. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(5):913-22. PubMed PMID: 36085268.
86. Appiah LC, Fei YF, Olsen M, Lindheim SR, Puccetti DM. Disparities in female pediatric, adolescent and young adult oncofertility: A needs assessment. *Cancers*. 2021;13(21):5419. PubMed PMID: 34771582.
87. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial del Estado*, núm 274, (15-11-2002).
88. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10:ED000142. PubMed PMID: 31643080.
89. Hausner E, Waffenschmidt S, Hafstad E, Harboe I, Isabel-Gómez R. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019
90. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. Searching for and selecting studies. 2021. En: Higgins J, Thomas J (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Monografía en internet]. Cochrane; 2021. [consultado 04 nov 2021]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>
91. Palma Pérez S, Delgado Rodríguez M. Consideraciones prácticas acerca de la detección del sesgo de publicación. *Gac Sanit*. 2006;20 Suppl 3:10-6. PubMed PMID: 17433196.
92. Takae S, Furuta S, Keino D, Shiraishi E, Iwahata Y, Oyama K, et al. Surgical management of unilateral oophorectomy for ovarian tissue cryopreservation in high-risk children and adolescents with varied backgrounds. *Pediatr Surg Int*. 2021;37(8):1021-9. PubMed PMID: 33855613.
93. Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, van der Ven K, van der Ven HH, Liebenthron J, et al. Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(2):188-96. PubMed PMID: 29198423.
94. Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, Oppelt PG, Findeklee S, Hildebrandt T, et al. Operative techniques and complications of extraction and transplantation of ovarian tissue: the Erlangen experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(4):1033-9. PubMed PMID: 28197717.

95. Lotz L, Montag M, van der Ven H, von Wolff M, Mueller A, Hoffmann I, et al. Xenotransplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with ovarian tumors into SCID mice--no evidence of malignant cell contamination. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2612-4 e1. PubMed PMID: 21621205.
96. Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1102-15. PubMed PMID: 33933173.
97. Azim HA, Jr., Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):73-9. PubMed PMID: 23169515.
98. Byrom L, Olsen CM, Knight L, Khosrotehrani K, Green AC. Does pregnancy after a diagnosis of melanoma affect prognosis? Systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg*. 2015;41:875-82. PubMed PMID: 26177116
99. Chae SH, Shim SH, Lee SJ, Lee JY, Kim SN, Kang SB. Pregnancy and oncologic outcomes after fertility-sparing management for early stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(1):77-85. PubMed PMID: 30640687.
100. Logan S, Anazodo A. The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):583-97. PubMed PMID: 30723914.
101. Bayefsky M, Vieira D, Caplan A, Quinn G. Navigating parent-child disagreement about fertility preservation in minors: scoping review and ethical considerations. *Hum Reprod Update*. 2022. PubMed PMID: 35468184.
102. FLC 3.0. Fichas de Lectura Crítica [Internet] Vitoria-Gasteiz: Osteba; [consultado 26 jul 2021]. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/>

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en fecha en mayo de 2022 con actualización en diciembre de 2022 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, y repositorios de guías de práctica clínica:

Cochrane Library (Wiley)

ID	Estrategia	Resultados
#1	(Cancer OR tumor OR neoplasm OR malignancy OR neoplasms OR "Systemic lupus erythematosus" OR "Behcet's disease" OR "Behcet Syndrome" OR "Churg-Strauss syndrome" OR "eosinophilic granulomatosis" OR "Steroid resistant glomerulonephritis" OR "glomerulonephritis" OR "Granulomatosis with polyangiitis" OR "Wegener's granulomatosis" OR "Inflammatory bowel diseases" OR "Crohn Disease" OR "ulcerative colitis" OR "Rheumatoid arthritis" OR "Pemphigus vulgaris" OR "Pemphigus" OR "Autoimmune Diseases" OR "Haematological diseases" OR "Anemia" OR "sickle cell anaemia" OR "thalassaemia major" OR "plastic anaemia" OR "Altered hypothalamic-pituitary-gonadal axis" OR "Ovarian oophoritis" OR "Oophoritis" OR "Benign ovarian tumours" OR "Mosaic Turner's syndrome" OR "Turner Syndrome" OR "Fragile X Mental Retardation 1" OR "Fragile X Syndrome" OR Galactosaemia OR "Galactosemias" OR "Beta-thalassaemia" OR "Endometriosis" OR "Transgender Persons" OR Transgender OR Transsexual OR "anticipated gamete exhaustion" OR "age-related fertility decline" OR "social freezing" OR "nonmedical freezing" OR "social egg-freezing" OR "Elective freezing" OR "Fertility Preservation"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	278742
#2	("ovarian tissue cryopreservation" OR "ovarian tissue transplantation" OR "ovarian tissue freezing" OR "ovarian cortex cryopreservation"):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	23
#3	#1 AND #2 limit to 2019-	8

Guideline International Network

ID	Estrategia	Resultados
1	cryopreservation	0
2	fertility preservation	2
3	frozen ovarian	0
4	frozen ovaric	0
5	freezing ovarian	0
6	freezing ovaric	0
7	fresh ovarian	0
8	fresh ovaric	0

Bases de datos generales

Medline (PubMed)		
ID	Estrategia	Resultados
#1	((("Neoplasms"[Mesh] OR Cancer OR tumor OR neoplasm OR malignancy OR neoplasms) OR ("Systemic lupus erythematosus" OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Behcet's disease" OR "Behcet Syndrome"[Mesh] OR "Churg-Strauss syndrome" OR "Churg-Strauss Syndrome"[Mesh] OR "eosinophilic granulomatosis" OR "Steroid resistant glomerulonephritis" OR "glomerulonephritis" OR "Glomerulonephritis"[Mesh] OR "Granulomatosis with polyangiitis" OR "Wegener's granulomatosis" OR "Granulomatosis with Polyangiitis"[Mesh] OR "Inflammatory bowel diseases" OR "Crohn Disease" OR "ulcerative colitis" OR "Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid arthritis" OR "Pemphigus vulgaris" OR "Pemphigus"[Mesh] OR "Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "Haematological diseases" OR "Hematologic Diseases"[Mesh] OR "Anemia"[Mesh] OR "sickle cell anaemia" OR "thalassaemia major" OR "plastic anaemia" OR "Altered hypothalamic-pituitary-gonadal axis" OR "Ovarian oophoritis" OR "Oophoritis"[Mesh] OR "Benign ovarian tumours" OR "Mosaic Turner's syndrome" OR "Turner Syndrome"[Mesh] OR "Fragile X Mental Retardation 1" OR "Fragile X Syndrome"[Mesh] OR Galactosaemia OR "Galactosemias"[Mesh] OR "Beta-thalassaemia" OR "beta-Thalassemia"[Mesh] OR "Endometriosis"[Mesh] OR "Endometriosis") OR ("Transgender Persons"[Mesh] OR Transgender OR Transsexual) OR ("anticipated gamete exhaustion" OR "age-related fertility decline" OR "social freezing" OR "nonmedical freezing" OR "social egg-freezing" OR "Elective freezing") OR ("Fertility Preservation"[Mesh] OR "Fertility Preservation")) AND ("ovarian tissue cryopreservation" OR ("ovarian tissue" AND "surgery") OR "ovarian tissue transplantation" OR "ovarian tissue freezing" OR "ovarian cortex cryopreservation")) AND ("2019"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	383

EMBASE (Ovid)		
Embase <1974 to 2022 June 21>		
ID	Estrategia	Resultados
1	neoplasm/	435523
2	(Cancer or tumor or neoplasm or malignancy or neoplasms).af.	6489996
3	systemic lupus erythematosus/	101752
4	Systemic lupus erythematosus.af.	113369
5	Behcet disease/	16660
6	Behcet's disease.af.	12285
7	Churg Strauss syndrome/	5532
8	Churg-Strauss syndrome.af.	5911
9	("eosinophilic granulomatosis" or "Steroid resistant glomerulonephritis" or "glomerulonephritis").af.	64157
10	glomerulonephritis/	32184
11	("Granulomatosis with polyangiitis" or "Wegener's granulomatosis").af.	11731
12	Wegener granulomatosis/	14382
13	("Inflammatory bowel diseases" or "Crohn Disease" or "ulcerative colitis").af.	163633
14	inflammatory bowel disease/	45993
15	rheumatoid arthritis/	199153
16	pemphigus/	4871
17	("Rheumatoid arthritis" or "Pemphigus vulgaris").af.	249577
18	autoimmune disease/	105115

EMBASE (Ovid)		
Embase <1974 to 2022 June 21>		
ID	Estrategia	Resultados
19	hematologic disease/	28383
20	Haematological diseases.af.	1224
21	anemia/	209278
22	("sickle cell anaemia" or "thalassaemia major" or "plastic anaemia" or "Altered hypothalamic-pituitary-gonadal axis" or "Ovarian oophoritis").af.	3810
23	ovary inflammation/	767
24	("Benign ovarian tumours" or "Mosaic Turner's syndrome").af.	212
25	Turner syndrome/	10977
26	fragile X syndrome/	9447
27	Fragile X Mental Retardation 1.af.	865
28	Galactosaemia.af.	438
29	galactosemia/	2943
30	beta thalassemia/	14752
31	Beta-thalassaemia.af.	3083
32	endometriosis/	42042
33	Endometriosis.af.	46669
34	transgender/	8517
35	(Transgender or Transsexual).af.	15562
36	("anticipated gamete exhaustion" or "age-related fertility decline" or "social freezing" or "nonmedical freezing" or "social egg-freezing" or "Elective freezing").af.	366
37	fertility preservation/	6400
38	Fertility Preservation.af.	10246
39	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	7226773
40	("ovarian tissue cryopreservation" or ("ovarian tissue" and "surgery") or "ovarian tissue transplantation" or "ovarian tissue freezing" or "ovarian cortex cryopreservation").af.	2945
41	39 and 40	2328
42	limit 41 to (embase and yr="2019 -Current")	385

Leyenda: af: todos los campos
yr: año
/: descriptor Emtree
or: operador booleano O
and: operador booleano Y
[MeSH]: Descriptor Medical Subject Heading

Bases de datos de Ensayos en Marcha.

ClinicalTrials.gov U.S. National Library of Medicine.

ID	Estrategia	Resultados
1	AREA[ConditionSearch] Haematological diseases AND AREA[InterventionSearch] cryopreservation	0
2	AREA[ConditionSearch] Haematological diseases AND AREA[InterventionSearch] ovarian tissue freezing	0
3	AREA[ConditionSearch] Haematological diseases AND AREA[InterventionSearch] ovarian tissue transplantation	0
4	AREA[ConditionSearch] Anemia AND AREA[InterventionSearch] ovarian tissue trasplantation	0
5	AREA[ConditionSearch] thalassaemia major AND AREA[InterventionSearch] ovarian tissue trasplantation	0
6	AREA[ConditionSearch] Altered hypothalamic–pituitary–gonadal axis AND AREA[InterventionSearch] ovarian tissue trasplantation	0
7	AREA[ConditionSearch] Ovarian oophoritis AND AREA[InterventionSearch] ovarian tissue trasplantation	0
8	AREA[ConditionSearch] Ovarian oophoritis AND AREA[InterventionSearch] cryopreservation	0
9	AREA[ConditionSearch] Altered hypothalamic–pituitary–gonadal axis AND AREA[InterventionSearch] cryopreservation	0
10	AREA[ConditionSearch] thalassaemia major AND AREA[InterventionSearch] cryopreservation	0
11	AREA[ConditionSearch] Anemia AND AREA[InterventionSearch] cryopreservation	18
12	AREA[ConditionSearch] anemia AND AREA[InterventionSearch] ovarian tissue freezing	0
13	AREA[ConditionSearch] thalassaemia major AND AREA[InterventionSearch] ovarian tissue freezing	0
14	AREA[ConditionSearch] Altered hypothalamic–pituitary–gonadal axis AND AREA[InterventionSearch] ovarian tissue freezing	0
15	AREA[ConditionSearch] Ovarian oophoritis AND AREA[InterventionSearch] ovarian tissue freezing	0
16	ovarian tissue cryopreservation	34

International Clinical Trials Registry Portal (OMS)

ID	Estrategia	Resultados
1	Condition: Anemia AND Intervention: cryopreservation	4
2	Title: ovarian tissue AND Intervention: cryopreservation	12
3	Condition: Haematological diseases AND Intervention: cryopreservation	0
4	Condition: Haematological diseases AND Intervention: ovarian tissue freezing	0
5	Condition: Haematological diseases AND Intervention: ovarian tissue transplantation	0
6	Condition: Anemia AND Intervention: ovarian tissue trasplantation	0
7	Condition: thalassaemia major AND Intervention: ovarian tissue trasplantation	0
8	Condition: Altered hypothalamic–pituitary–gonadal axis AND Intervention: ovarian tissue trasplantation	0
9	Condition: Ovarian oophoritis AND Intervention: ovarian tissue trasplantation	0
10	Condition: Ovarian oophoritis AND Intervention: cryopreservation	0
11	Condition: Altered hypothalamic–pituitary–gonadal axis AND Intervention: cryopreservation	0
12	Condition: thalassaemia major AND Intervention: cryopreservation	0
13	Condition: Anemia AND Intervention: cryopreservation	0
14	Condition: anemia AND Intervention: ovarian tissue freezing	0
15	Condition: thalassaemia major AND Intervention: ovarian tissue freezing	0
16	Condition: Altered hypothalamic–pituitary–gonadal axis AND Intervention: ovarian tissue freezing	0
17	Condition: Ovarian oophoritis AND Intervention: ovarian tissue freezing	0

EU Clinical Trials Registry

ID	Estrategia	Resultados
1	ovarian tissue transplantation	4
2	ovarian tissue freezing	0
3	ovarian tissue cryopreservation	0
4	Anemia AND cryopreservation	1
5	Haematological diseases AND cryopreservation	2
6	thalassaemia major AND cryopreservation	1
7	Altered hypothalamic-pituitary-gonadal axis AND cryopreservation	1

Anexo B. Tablas de evidencia

Estudios que actualizan la GPC ESHRE

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo																																
Colmorn, 2022 (63)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo y prospectivo. Serie de casos.</p> <p>Objetivos: Presentar un análisis descriptivo de una cohorte de mujeres sometidas a TTO en un centro especializado en Dinamarca, con 23 años de experiencia en la preservación de la fertilidad.</p> <p>Localización y periodo de realización: Departamento de Fertilidad de <i>Rigshospitalet</i>, Copenhague (Dinamarca). 1999-marzo 2021. Retrospectivo hasta 2020 y prospectivo a partir de enero de 2020.</p>	<p>Población: Mujeres que buscaban la preservación de la fertilidad por tratamiento gonadotóxico en el Departamento de Fertilidad de <i>Rigshospitalet</i>, Copenhague (Dinamarca). Edad media: 28.9 (DE 5.5, rango 17-37)</p> <p>Intervención o característica común: CTO TTO</p> <p>Variables de resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones. • Nacidos vivos. • Recuperación función ovárica. 	<p>Nº casos: N=441 CTO N=40 TTO (40 pacientes 53 TTO).</p> <p>Criterios casos: Pacientes sometidas a tratamiento gonadotóxico por condiciones oncológicas o no oncológicas que querían preservar la fertilidad.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: 1 mujer que no desea tener descendencia.</p> <p>Periodo de seguimiento: Hasta diciembre de 2021. El tiempo medio de seguimiento desde el primer TTO hasta el final del seguimiento del estudio (31 de diciembre de 2021) fue de 6.1 ± 4.7 años (rango 11 meses a 18.7 años). Sin embargo, algunas mujeres se perdieron durante el seguimiento y el tiempo medio de seguimiento desde la primera TTO hasta la última nota relevante en el registro médico fue de 4.1 ± 2.8 años (de 4 meses a 11.4 años), y de la última TTO 2.8 años ± 1.6 (11 meses a 6.7 años).</p>	<p>Efectividad: Tasas de embarazo y nacidos vivos en 39 mujeres con un deseo de embarazo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">Embarazos (n =29)</th> <th colspan="2">Nacidos vivos (n =20)</th> </tr> <tr> <th>Mujeres, n</th> <th>Tasa % (IC 95%)</th> <th>Mujeres, n</th> <th>Tasa % (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>39</td> <td>22</td> <td>56% (39.6, 72.2)</td> <td>16</td> <td>41% (25.6, 57.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>De las 16 mujeres que tuvieron un nacido vivo, 6 (38%) fue mediante TRA y 10 (63%) de forma natural.</p> <p>Tasa de recuperación de la función ovárica</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mujeres con TTO (n)</th> <th>Mujeres con IOP (n)</th> <th>Recuperación de la función ovárica n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40</td> <td>19</td> <td>18/19 (95%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*IOP: insuficiencia ovárica prematura.</p> <p>Seguridad: Ninguna de las mujeres experimentó complicaciones importantes por el trasplante. Tasa de abortos naturales.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Método de concepción</th> <th>Embarazos n (%)</th> <th>Abortos n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TRA</td> <td>14 (48)</td> <td>6 (43)</td> </tr> <tr> <td>Natural</td> <td>15 (52)</td> <td>3 (20)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>29 (70%)</td> <td>9 (31)%</td> </tr> </tbody> </table>	n	Embarazos (n =29)		Nacidos vivos (n =20)		Mujeres, n	Tasa % (IC 95%)	Mujeres, n	Tasa % (IC 95%)	39	22	56% (39.6, 72.2)	16	41% (25.6, 57.9)	Mujeres con TTO (n)	Mujeres con IOP (n)	Recuperación de la función ovárica n (%)	40	19	18/19 (95%)	Método de concepción	Embarazos n (%)	Abortos n (%)	TRA	14 (48)	6 (43)	Natural	15 (52)	3 (20)	Total	29 (70%)	9 (31)%	<p>Los resultados apoyan el uso de TTO para la restauración de la fertilidad en mujeres con tratamiento gonadotóxico previo con una alta tasa de recuperación inicial de la función endocrina y una tasa de nacidos vivos del 41% por mujer. En comparación con la concepción natural, las tasas de embarazo y nacidos vivos después de la FIV en este grupo de pacientes son pobres y dejan margen de mejora. Los trasplantes repetidos prolongan la función endocrina, pero parecen menos exitosos en términos de embarazos, tanto espontáneamente como después de la FIV.</p> <p>Comentarios Datos de un de los tres centros que realizan CTO en Dinamarca. A nivel nacional, un total de 1186 niñas y mujeres tenían CTO de 1999 a 2020, de donde 117 mujeres se sometieron a TTO.</p> <p>Financiación No recibió financiación externa.</p> <p>Conflicto de intereses Sin conflicto de intereses.</p>	<p>Escala IHE: 14/17*</p> <p>Riesgo de sesgo bajo</p>
n	Embarazos (n =29)		Nacidos vivos (n =20)																																			
	Mujeres, n	Tasa % (IC 95%)	Mujeres, n	Tasa % (IC 95%)																																		
39	22	56% (39.6, 72.2)	16	41% (25.6, 57.9)																																		
Mujeres con TTO (n)	Mujeres con IOP (n)	Recuperación de la función ovárica n (%)																																				
40	19	18/19 (95%)																																				
Método de concepción	Embarazos n (%)	Abortos n (%)																																				
TRA	14 (48)	6 (43)																																				
Natural	15 (52)	3 (20)																																				
Total	29 (70%)	9 (31)%																																				

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo												
Fabbri, 2022 (64)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo. Serie de casos.</p> <p>Objetivos: Describir la experiencia de 20 años CTO y TTO para preservar la función ovárica y la fertilidad del centro clínico de Bolonia.</p> <p>Localización y periodo de realización: Centro clínico de Bolonia (Bolonia, Italia).</p> <p>Enero de 2002 a enero de 2022.</p>	<p>Población: Niñas y mujeres de entre 2 y 38 años que se sometieron a CTO entre enero de 2002 y enero de 2022 para preservar la función ovárica debido a una patología oncológica, hematológica u otra patología (genética o autoinmune).</p> <p>Intervención o característica común: CTO y TTO</p> <p>Variable de resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Restauración de la función ovárica. • Embarazos • Nacidos vivos. • Abortos. 	<p>Nº casos: N=1026 pacientes sometidas a CTO. (Grupo 1: 238 pediátricas, Grupo 2: 788 adultas (≥ 18 años)) N=812 pacientes con tejido almacenado N=24 pacientes sometidas a TTO.</p> <p>Criterios casos: Sin cirugía pélvica previa, sin afecciones perimenopáusicas identificadas por los niveles de FSH y LH, marcadores ultrasonográficos normales emparejados por edad, sin anomalías en la morfología ovárica, sin evidencia de enfermedades endocrinas/metabólicas o sistémicas.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Sin información</p> <p>Periodo de seguimiento: Sin información</p>	<p>Efectividad: Grupo de mujeres con IOP (n=17).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Tasa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Restauración función ovárica</td> <td>100% (trasplante heterotópico) 85% (trasplante ortotópico)</td> </tr> <tr> <td>Embarazos 6/17</td> <td>35.3%</td> </tr> <tr> <td>Nacidos vivos 4/6 (3 embarazos espontáneos y 1 inducido por FIV).</td> <td>67%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Seguridad: Ningún paciente experimentó sangrado posoperatorio que requiriera una reoperación.</p> <p>Grupo de mujeres con IOP (n=17) 6 embarazos 2 abortos espontáneos:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Tasa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abortos espontáneos 2/6</td> <td>33.3%</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	Tasa	Restauración función ovárica	100% (trasplante heterotópico) 85% (trasplante ortotópico)	Embarazos 6/17	35.3%	Nacidos vivos 4/6 (3 embarazos espontáneos y 1 inducido por FIV).	67%	Variable	Tasa	Abortos espontáneos 2/6	33.3%	<p>La CTO es la única técnica de preservación de la fertilidad aplicable en prepuberales/ pediatría y en pacientes adultos cuando la estimulación para la criopreservación de ovocitos/ embriones no es posible. Los datos reportados pueden ayudar a futuras pacientes y médicos en sus discusiones y decisiones sobre la necesidad y las posibilidades de preservar la función ovárica.</p> <p>Comentarios Aunque el tamaño muestral es elevado, el número de paciente que hacen uso de su tejido criopreservado es de 24. La tasa de nacidos vivos no está indicada por número de mujeres si no por embarazos, por ello su tasa el muy elevada.</p> <p>Financiación Financiado por el Ministerio de Salud italiano (proyecto: RC-2022-2773473).</p> <p>Conflicto de intereses Sin conflicto de intereses.</p>	<p>Escala IHE: 11/18 Riesgo de sesgo medio</p>
Variable	Tasa																	
Restauración función ovárica	100% (trasplante heterotópico) 85% (trasplante ortotópico)																	
Embarazos 6/17	35.3%																	
Nacidos vivos 4/6 (3 embarazos espontáneos y 1 inducido por FIV).	67%																	
Variable	Tasa																	
Abortos espontáneos 2/6	33.3%																	

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo																								
Lotz, 2022 (6)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo. Serie de casos. Multicéntrico.</p> <p>Objetivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Actualizar el resultado de los trasplantes de tejido ovárico con respecto a las tasas de embarazo y nacidos vivos realizados en la red FertiPROTEKT. • Definir los determinantes del éxito del TTO criopreservado. <p>Localización y periodo de realización: 6 centros de la red FertiPROTEKT* entre 2007 y 2019 con seguimiento hasta diciembre de 2020. *FertiPROTEKT (www.fertiprotekt.com) es una red fundada en 2006 como una asociación de 158 centros universitarios y no universitarios de medicina reproductiva en Alemania (n =137), Austria (n =13) y Suiza (n =8) (septiembre de 2022).</p>	<p>Población: Mujeres adultas con enfermedad oncológica y no oncológica sometidas a CTO y TTO. La edad media de las mujeres fue de 31,3 años (DE, 5,2; rango, 17–44 años) cuando CTO y de 35,9 años (DE, 4,8; rango, 23–47 años) en el TTO.</p> <p>Intervención o característica común: CTO y TTO.</p> <p>Variable de resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasas de embarazos. • Tasas de nacidos vivos. • Factores determinantes (edad femenina, primer trasplante y trasplante repetido, experiencia del centro de trasplante y transporte nocturno del tejido antes de la congelación. 	<p>Nº casos: N =196 mujeres</p> <p>Criterios casos: El registro FertiPROTEKT recopila datos de mujeres que se han sometido a un trasplante de tejido ovárico. Las mujeres que acudieron a centros individuales que no recibieron trasplante de tejido ovárico o que se sometieron a tratamiento antirretroviral antes del trasplante aún no se han incluido en el registro, ni tampoco las mujeres con un embarazo exitoso sin trasplante de tejido ovárico después de la criopreservación de tejido ovárico.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Sin pérdidas.</p> <p>Periodo de seguimiento: 12 meses desde TTO.</p>	<p>Efectividad: Tasa de nacidos vivos (tasas por paciente)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Global</th> <th>Tasa de nacidos vivos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>En todas edades (n=52/196 pacientes)</td> <td>26.5 % (IC 95 %, 20.5–33.3 %)</td> </tr> <tr> <td><35 años (n=43/142pacientes)</td> <td>28,2 % (IC 95 %, 20,9–36,3 %)</td> </tr> <tr> <td>≥35 años (n=9/54 pacientes)</td> <td>16,7 % (IC 95 %, 7,9–29,3 %)</td> </tr> <tr> <th>Tras primer OTT</th> <th>Tasa de nacidos vivos</th> </tr> <tr> <td>En todas edades (n=49/196 pacientes)</td> <td>25.0% (IC 95% 19.1,-31.7%)</td> </tr> <tr> <td><35 años (n=40/142pacientes)</td> <td>28,2 % (IC 95 %, 20,9–36,3 %)</td> </tr> <tr> <td>≥35 años (n=9/54 pacientes)</td> <td>16,7 % (IC 95 %, 7,9–29,3%) en mujeres ≥35 años</td> </tr> <tr> <th>Tras repetir OTT*</th> <th>Tasa de nacidos vivos</th> </tr> <tr> <td>En todas edades (n=3/34 pacientes)</td> <td>8.8% (IC 95% 1.9–23.7)</td> </tr> <tr> <td><35 años (n=3/25 pacientes)</td> <td>12.0% (2.5, 31.2)</td> </tr> <tr> <td>≥35 años (n=0/9 pacientes)</td> <td>0.0% (0.0, 33.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Si no hay embarazo después del primer trasplante.</p> <p>Seguridad: Sin datos de seguridad.</p>	Global	Tasa de nacidos vivos	En todas edades (n=52/196 pacientes)	26.5 % (IC 95 %, 20.5–33.3 %)	<35 años (n=43/142pacientes)	28,2 % (IC 95 %, 20,9–36,3 %)	≥35 años (n=9/54 pacientes)	16,7 % (IC 95 %, 7,9–29,3 %)	Tras primer OTT	Tasa de nacidos vivos	En todas edades (n=49/196 pacientes)	25.0% (IC 95% 19.1,-31.7%)	<35 años (n=40/142pacientes)	28,2 % (IC 95 %, 20,9–36,3 %)	≥35 años (n=9/54 pacientes)	16,7 % (IC 95 %, 7,9–29,3%) en mujeres ≥35 años	Tras repetir OTT*	Tasa de nacidos vivos	En todas edades (n=3/34 pacientes)	8.8% (IC 95% 1.9–23.7)	<35 años (n=3/25 pacientes)	12.0% (2.5, 31.2)	≥35 años (n=0/9 pacientes)	0.0% (0.0, 33.6)	<p>Según este estudio, una de cada cuatro mujeres trasplantadas queda embarazada y da a luz al menos a un bebé. Esta tasa de éxito es mayor en las mujeres que tenían tejido congelado a una edad temprana. Además, el éxito podría ser aún mayor si el trasplante es realizado por un centro altamente experimentado que se centra en el primer trasplante. Por lo tanto, la congelación y el trasplante de tejido ovárico tienen un alto potencial para generar embarazos y nacidos vivos en mujeres jóvenes, pero aparentemente solo si se optimizan la indicación, la logística y las técnicas quirúrgicas.</p> <p>Comentarios La debilidad es su diseño retrospectivo y la heterogeneidad de los datos debido al elevado número de centros.</p> <p>Financiación Sin financiación.</p> <p>Conflicto de intereses Sin conflictos de intereses.</p>	<p>Escala IHE: 16/18 Riesgo de sesgo bajo</p>
Global	Tasa de nacidos vivos																													
En todas edades (n=52/196 pacientes)	26.5 % (IC 95 %, 20.5–33.3 %)																													
<35 años (n=43/142pacientes)	28,2 % (IC 95 %, 20,9–36,3 %)																													
≥35 años (n=9/54 pacientes)	16,7 % (IC 95 %, 7,9–29,3 %)																													
Tras primer OTT	Tasa de nacidos vivos																													
En todas edades (n=49/196 pacientes)	25.0% (IC 95% 19.1,-31.7%)																													
<35 años (n=40/142pacientes)	28,2 % (IC 95 %, 20,9–36,3 %)																													
≥35 años (n=9/54 pacientes)	16,7 % (IC 95 %, 7,9–29,3%) en mujeres ≥35 años																													
Tras repetir OTT*	Tasa de nacidos vivos																													
En todas edades (n=3/34 pacientes)	8.8% (IC 95% 1.9–23.7)																													
<35 años (n=3/25 pacientes)	12.0% (2.5, 31.2)																													
≥35 años (n=0/9 pacientes)	0.0% (0.0, 33.6)																													

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo
Takae, 2022 (59)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo y prospectivo. Serie de casos.</p> <p>Objetivos: Investigar el estado clínico real de la preservación de la fertilidad pediátrica, incluidos los resultados (tasa de mortalidad, tasa de complicaciones) y el estado de la fertilidad tras la CTO (tasa de infertilidad ovárica primaria). Evaluar la idoneidad de los criterios actualizados, que están de acuerdo con las regulaciones de la institución, las sociedades académicas y la ley en Japón.</p> <p>Localización y periodo de realización: Japón (Unidad de oncofertilidad y de medicina reproductiva de un Hospital clínico). Noviembre de 2015 a diciembre de 2020.</p>	<p>Población: Pacientes pediátricos derivados a la unidad de oncofertilidad y de medicina reproductiva entre 2015-2020. Las niñas con síndrome de Turner, fueron excluidos de las indicaciones de preservación de la fertilidad. La edad media de los pacientes fue de 11.1 ± 4.3 años (mediana 12 años, rango 1-17 años)</p> <p>Intervención o característica común: El trasplante de tejido ovárico se llevó a cabo de acuerdo con los Criterios de Edimburgo, con adaptaciones basadas en los informes existentes: mortalidad de los pacientes después de la CTO de menos del 10% tasa de complicaciones aceptable establecida en menos del 1% tasa de IOP basada en el alto riesgo (70% o más), según la definición de la ASCO.</p> <p>Variables de resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de mortalidad. • Tasa de complicaciones. • Tasa de infertilidad ovárica primaria (estado de fertilidad tras la CTO). 	<p>Nº casos: De 74 pacientes referidos a la unidad, 31 con CTO y 29 con seguimiento de fertilidad.</p> <p>Criterios casos: Pacientes pediátricos derivados a la unidad de oncofertilidad y de medicina reproductiva. Las pacientes con síndrome de Turner, fueron excluidas.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: 2 pacientes fallecieron a causa de su enfermedad subyacente.</p> <p>Periodo de seguimiento: En el momento de la investigación, la mediana del período de seguimiento era de 28 (0-60) meses después de la CTO.</p>	<p>Efectividad: Sin datos de efectividad</p> <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6.5% (2/31) tuvieron complicaciones después de la cirugía (infección y alergia a la anestesia). • Una paciente con leucemia (3.2%) tuvo una enfermedad residual mínima en el tejido ovárico extraído. • De las 14 pacientes (>12 años) que completaron el tratamiento, 12 (85.7%) tenían insuficiencia ovárica primaria por más de un año después del tratamiento. • Dos de 31 (6.5%) murieron por recidiva de su enfermedad subyacente (mediana:28 meses, rango de 0 a 60 meses). 	<p>La CTO con una nueva versión de los criterios de selección de pacientes mostró una baja mortalidad y una alta tasa de insuficiencia ovárica primaria. Aunque se necesitarán varios años para la evaluación final de los criterios propuestos, será necesario seguir realizando actualizaciones de versiones adecuadas teniendo en cuenta los últimos conocimientos médicos, el consenso social y la legislación de cada país.</p> <p>Comentarios Exclusión de pacientes con mal pronóstico: Aquellos con síndrome de Turner para la preservación de la fertilidad es un tema controvertido. Además, en 14 (18.9%) casos, la CTO no era aplicable porque el estado general era malo en 10 (13.5%) pacientes o tenían comorbilidades o un pronóstico extremadamente malo, y cuatro (5.4%) pacientes fueron evaluados como de bajo riesgo de IOP porque fueron tratados por la enfermedad primaria.</p> <p>Financiación Sin información.</p> <p>Conflicto de intereses Sin información.</p>	<p>Escala IHE: 11/18 Riesgo de sesgo medio</p>

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo
Brodigan, 2021 (55)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo, serie de casos.</p> <p>Objetivos: Evaluar la seguridad de la CTO próximos al tratamiento de acondicionamiento y trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).</p> <p>Localización y periodo de realización: Boston, Massachusetts (EE. UU.) Marzo 2018-abril 2020.</p>	<p>Población: Pacientes de 0 a 25 años que se sometieron a CTO/TTO unilateral para la preservación de la fertilidad entre marzo de 2018 y abril de 2020. Edad media 13 años.</p> <p>Intervención o característica común: Pacientes sometidos a CTO o TTC antes de HSCT.</p> <p>Variables de resultado: Seguridad de la técnica de CTO y <i>testicular tissue cryopreservation</i> (TTO):</p> <ul style="list-style-type: none"> • infección del sitio quirúrgico • fiebre posprocedimiento, • retraso en el inicio del HSCT • prolongación de la estancia hospitalaria o • retraso injerto 	<p>Nº casos: N=13 niñas y mujeres jóvenes. Prepuberal: 5 Puberal: 8</p> <p>Criterios casos: Pacientes de 0 a 25 años que se sometieron a CTO/TTO unilateral para la preservación de la fertilidad.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Sin pérdidas.</p> <p>Periodo de seguimiento: 2018-2020.</p>	<p>Efectividad: Sin datos de efectividad</p> <p>Seguridad La duración media de la CTO fue de 98 minutos (49 a 260 minutos). La pérdida de sangre estimada fue mínima, y no se produjeron infecciones postoperatorias. Se notificó una fiebre posterior al procedimiento, con cultivo de sangre negativo, sin fuente identificable, con 48 horas de antibióticos con resolución de la fiebre. El 62% de las mujeres inició el acondicionamiento al tratamiento en las 24 horas de la CTO (15 horas a 113 días; mediana, 1 día). La mediana de tiempo hasta el injerto fue de 22 días (9 a 33 días).</p>	<p>Este estudio demuestra que tanto la CTO como la TTO ofrecen una opción segura para las pacientes, sin retrasos en el tratamiento ni complicaciones postoperatorias.</p> <p>Comentarios: Las limitaciones de este estudio incluyen el pequeño tamaño de la muestra y la falta de datos sobre la utilización de los tejidos conservados en los siguientes nacimientos vivos.</p> <p>Conflicto de intereses Sin conflictos de intereses.</p> <p>Financiación: Sin nada que declarar.</p>	<p>Escala IHE: 10/18 Riesgo de sesgo medio</p>

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo
Joshi, 2021	<p>Diseño: Observacional prospectivo. Serie de casos.</p> <p>Objetivos: Describir la estructura de un programa de preservación de la fertilidad (PF) pediátrica y compartir los datos de seguridad y satisfacción de las pacientes.</p> <p>Localización y periodo de realización: Programa de la Clínica Mayo de Preservación de la Fertilidad Pediátrica (MC-FP). EE. UU. 2016-2020</p>	<p>Población: Edad: ≤17 años. -Programado para someterse a cirugía, quimioterapia, tratamiento farmacológico y/o radiación para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o neoplasia con riesgo de causar una pérdida permanente y completa de la función gonadal subsiguiente.</p> <p>Intervención o característica común: Preservación de la fertilidad, con 38 pacientes sometidas a CTO.</p> <p>Variables de resultado: Seguridad del procedimiento. Encuesta satisfacción a los padres o tutores legales.</p>	<p>Nº casos: N=38 con CTO</p> <p>Criterios casos: Los señalados en los criterios de inclusión.</p> <p>Periodo de seguimiento: Una semana tras la intervención. Y posteriormente de forma anual 2016-2020.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Sin pérdidas.</p>	<p>Seguridad: Sin acontecimientos adversos graves después de la cirugía de extirpación del tejido ovárico.</p> <p>Se notificaron acontecimientos adversos en el 26% (10/38) y el 8% (3/37) de los casos de CTO y TTC, respectivamente.</p> <p>El acontecimiento adverso más frecuente notificado fue el dolor persistente de moderado a grave en el lugar de la incisión en el 18% (7/38) de las pacientes de CTO y el 8% (3/38) de las de TTC.</p> <p>En el 19% de los casos totales (14/75), se necesitaron otros analgésicos aparte del paracetamol/ibuprofeno para controlar el dolor.</p> <p>El 5.2% de las pacientes con CTO (2/38) presentaron un eritema superficial en el lugar de la incisión.</p>	<p>En las niñas que se enfrentan a diagnósticos y/o tratamientos no malignos que amenazan la fertilidad los datos sugieren que la CTO es segura y se asocia con una satisfacción unánime de las pacientes y las familias.</p> <p>Comentarios Analizan también la satisfacción de los padres.</p> <p>Financiación Sin información.</p> <p>Conflicto de intereses Sin información.</p>	<p>Escala IHE: 12/18 Riesgo de sesgo medio</p>

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo																					
Vatel, 2021 (54)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo. Serie de casos.</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia de la técnica de reproducción asistida tras criopreservación de tejido ovárico (CTO) y trasplante de tejido ovárico (TTO), describiendo la experiencia y los resultados como las concepciones espontáneas y los nacimientos vivos en mujeres con o sin factores de infertilidad.</p> <p>Localización y periodo de realización: Francia 2005-2017</p>	<p>Población: Pacientes que no habían podido concebir espontáneamente después de la TTO, que habían sido sometidas a un trasplante ovárico heterotópico o tenían factores de infertilidad asociados y que fueron sometidos a técnicas de reproducción asistida. Media edad: 26.3 ± 6.0 años.</p> <p>Intervención o característica común: CTO y TTO.</p> <p>Variables de resultado: Describir la experiencia y los resultados, las concepciones espontáneas y los nacimientos vivos en esta población específica con o sin factores de infertilidad.</p>	<p>Nº casos: N=11 11 mujeres: 7 sin factores de infertilidad y 4 con factores de infertilidad 5/11 se sometieron a dos procedimientos de trasplante.</p> <p>Criterios casos: Pacientes que no habían podido concebir espontáneamente después de la TTO, que habían sido sometidas a un trasplante ovárico heterotópico o tenían factores de infertilidad asociados.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Sin pérdidas.</p> <p>Periodo de seguimiento: Del 2005 al 2017.</p>	<p>Efectividad: Función ovárica: recuperación en toda la población con una mediana de 4.6 ± 1.8 meses tras el TTO. Población con factores de infertilidad asociados: 5.7 ± 2.5 meses Población sin factores de infertilidad asociados: 4 ± 0.9 meses.</p> <p>Nacidos vivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo con técnica de reproducción asistida sin factores de infertilidad: 0/7 • Grupo con técnica de reproducción asistida con factores de infertilidad: 2/4 • Grupo sin factores de infertilidad, espontáneos: 4/7 • Grupo con factores de infertilidad, espontáneos: 0/4 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Número</th> <th>Tasa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Restauración función ovárica</td> <td>11</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Nacidos vivos</td> </tr> <tr> <td>• Con TRA sin factores de infertilidad</td> <td>0/7</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>• Con TRA con factores de infertilidad</td> <td>2/4</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>• Espontáneos sin factores de infertilidad</td> <td>4/7</td> <td>57%</td> </tr> <tr> <td>• Espontáneos con factores de infertilidad</td> <td>0/4</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>En relación con el total de mujeres incluidas, el 9.1% tuvieron al menos un nacido vivo tras TRA frente al 36.4% de las mujeres con concepción espontánea.</p> <p>Seguridad: 3 abortos espontáneos y uno inducido por razones personales.</p>	Variable	Número	Tasa	Restauración función ovárica	11	100%	Nacidos vivos			• Con TRA sin factores de infertilidad	0/7	0%	• Con TRA con factores de infertilidad	2/4	50%	• Espontáneos sin factores de infertilidad	4/7	57%	• Espontáneos con factores de infertilidad	0/4	0%	<p>Este estudio confirma los malos resultados reproductivos en mujeres con tejido ovárico congelado y descongelado injertado y destaca la alta probabilidad de embarazo espontáneo en esta población específica.</p> <p>Estos resultados indican que las estrategias de fertilidad espontáneas pueden ser más apropiadas que los tratamientos intensivos de FIV para las parejas sin factores de infertilidad asociados.</p> <p>Este estudio también proporciona información sobre las mujeres trasplantadas con factores de infertilidad y sin posibilidad de embarazo espontáneo.</p> <p>Comentarios: Tamaño muestral pequeño.</p> <p>Conflicto de intereses Sin conflicto de intereses.</p> <p>Financiación: El protocolo de investigación sobre el trasplante de tejido ovárico fue apoyado por la Agencia de Biomedicina (AOR AMP 2007) y por la Asociación de Biomedicina) y por la "Association Saint Louis", una organización benéfica financiada por pacientes.</p>	<p>Escala IHE: 12/18 Riesgo de sesgo medio</p>
Variable	Número	Tasa																									
Restauración función ovárica	11	100%																									
Nacidos vivos																											
• Con TRA sin factores de infertilidad	0/7	0%																									
• Con TRA con factores de infertilidad	2/4	50%																									
• Espontáneos sin factores de infertilidad	4/7	57%																									
• Espontáneos con factores de infertilidad	0/4	0%																									

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo
Delattre, 2020 (56)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo. Serie de casos consecutivos.</p> <p>Objetivos: Determinar el potencial reproductivo tras la combinación de estimulación ovárica, MIV y criopreservación de tejido ovárico (CTO) en pacientes femeninas que desean preservar su fertilidad (PF).</p> <p>Localización y periodo de realización: Bruselas (Bélgica). Enero de 2012 - diciembre de 2018.</p>	<p>Población: Población femenina pre y pospuberal. Pacientes sometidas a tratamiento gonadotóxico con condición maligna y no maligna. Excluidas las pacientes con historia familiar de fallo ovárico prematuro por razones no médicas.</p> <p>Intervención:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EOC (Estimulación ovárica controlada) para la vitrificación de ovocitos y/o embriones. • CTO se combinó con la maduración "in vitro" (MIV) de ovocitos extraídos de tejido ovárico "ex vivo" y/o con EOC. <p>Variables de resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de ovocitos maduros obtenidos mediante las diferentes intervenciones de PF. • Tasa de nacidos vivos en las pacientes que volvieron a recibir tratamiento reproductivo. 	<p>Nº casos: N=13 prepuberales (Edad media 5.2 ± 4.6 años) N=194 Pospuberales (Edad media 28.9 ± 6.1 años)</p> <p>Criterios casos: <u>Inclusión:</u> todos los pacientes que fueron remitidos al centro de fertilidad universitario y terciario centro de fertilidad entre enero de 2012 y diciembre de 2018 y que se sometieron a FP por razones médicas. <u>Exclusión:</u> pacientes que se sometieron a la PF debido a una historia familiar de fallo ovárico de fracaso ovárico prematuro o por razones no médicas (es decir, congelación de ovocitos planificada).</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Sin pérdidas.</p> <p>Periodo de seguimiento: Entre las 207 pacientes que se incluyeron en este análisis retrospectivo, 31 (15%) mujeres volvieron a la clínica con un deseo de embarazo durante el tiempo del estudio, después de un tiempo medio transcurrido de 29,4 ± 13,8 meses desde la intervención para la PF. Se siguieron hasta diciembre de 2018.</p>	<p>Efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de retorno para uso del material de preservación de la fertilidad: 15% (31/207) • Tasa de TTO: 6.5% (2/31)* • Tasa de nacidos vivos tras TTO: 0% (0/2). <p>*solo se han tomado los datos que hacía referencia la CTO y al TTO.</p> <p>Seguridad Sin datos.</p>	<p>Los autores destacan que tres de las pacientes lograron un nacimiento vivo utilizando material criopreservado tras una combinación de procedimientos de PF procedimientos.</p> <p>*Dos con CTO y una con recogida de ovocitos y posterior criopreservación.</p> <p>Comentarios: Sin conclusiones sobre la técnica de CTO en concreto. Solo se recogió la variable de resultado de nacidos vivos y solo en aquellas con CTO, no ovocitos. Estudio descriptivo con un número limitado de pacientes y una importante heterogeneidad de los mismos. Con diferentes combinaciones de métodos de PF a lo largo del tiempo.</p> <p>Conflicto de intereses Sin conflictos de intereses.</p> <p>Financiación: Sin financiación externa.</p>	<p>Escala IHE: 12/18 Riesgo de sesgo medio</p>

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo												
Dueholm, 2020 (51)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo. Serie de casos. Los datos sobre los pacientes, el trasplante, el tratamiento antirretroviral y los resultados se obtuvieron de los registros hospitalarios.</p> <p>Objetivos: Informar sobre los ciclos de estimulación ovárica (SO) y resultados de la fecundación in vitro (FIV) en una cohorte consecutiva de mujeres danesas sometidas a trasplante de tejido ovárico (TTO) en un único centro.</p> <p>Localización y periodo de realización: Hospital Universitario Aarhus (Dinamarca).2012-2017.</p>	<p>Población: Todas las mujeres que realizaron TTO entre 2012-2017. Mujeres adultas de 29.8 ± 5.2 años (rango 15.4-38.7 años) cuando realizan CTO y media de 34.0 ± 5.1 años (24.3-42.0) cuando realizan TTO.</p> <p>Intervención o característica común: Pérdida de fertilidad por tratamiento gonadotóxico. TTO realizado tras finalizar el tratamiento gonadotóxico y tras un periodo de remisión de al menos 1.5 años. TTO + estimulación ovárica.</p> <p>Variables de resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Función ovárica. • Ovocitos e embriones obtenidos • Nacidos vivos • Abortos 	<p>Nº casos: N=28 mujeres sometidas a TTO y fecundación in vitro.</p> <p>Criterios casos: Todas las mujeres (n=28) sometidas a TTO en el Hospital Universitario de Aarhus, Dinamarca, de 2012 a 2017, seguidas de un tratamiento de FIV en clínicas de fertilidad. Las pacientes se sometieron a CTO entre 2008 y 2013.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Sin perdidas.</p> <p>Periodo de seguimiento: De 2 a 7 años, hasta que todas las pacientes habían finalizado su tratamiento de fertilidad en base al último TTO. Tiempo de CTO-TTO: media 4.2 años (rango: 1.7-10.5).</p>	<p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% Función ovárica regenerada en todas las pacientes a los 8 meses (según menstruación y los valores de la hormona FSH/luteinizante premenopáusica). • 39% de embarazos (15 embarazos en 11 pacientes). Los embarazos se produjeron tras la estimulación ovárica iniciada entre 5.4 meses a 2.5 años después de la última TTO. 4 mujeres se sometieron a una segunda TTO • 25% (n=7) nacidos vivos. Todos sanos. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Número</th> <th>Tasa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Restauración función ovárica</td> <td>28/28</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Embarazos</td> <td>15/28</td> <td>39% (pacientes)</td> </tr> <tr> <td>Nacidos vivos</td> <td>7/28</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abortos: 60% (40% en el primer trimestre y 20% en el segundo). 	Variable	Número	Tasa	Restauración función ovárica	28/28	100%	Embarazos	15/28	39% (pacientes)	Nacidos vivos	7/28	25%	<p>En pacientes sometidas a CTO-TTO, la tasa de nacidos vivos fue más baja en las pacientes de mayor edad, con cáncer de mama de edad avanzada, y el más alto en las pacientes más jóvenes con otros diagnósticos. En general, el resultado reproductivo tras la CTO y la FIV fue pobre en las mujeres de edad materna avanzada, en línea con de la escasa reserva ovárica. Una estrategia de congelación seguida de una transferencia de embriones congelados dio lugar a más embarazos, y sugerimos que esta que esta estrategia debería explorarse más en las mujeres sometidas a CTO-TTO.</p> <p>Conflicto de intereses Sin información.</p> <p>Financiación: Sin información.</p>	<p>Escala IHE: 14/18 Riesgo de sesgo bajo</p>
Variable	Número	Tasa																
Restauración función ovárica	28/28	100%																
Embarazos	15/28	39% (pacientes)																
Nacidos vivos	7/28	25%																

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo																												
Shapira, 2020 (53)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo. Serie de casos. Multicéntrico.</p> <p>Objetivos: Presentar los resultados combinados de criopreservación tejido ovárico (CTO) y trasplante tejido ovárico (TTO) de tres centros diferentes, cada uno con más de 15 años de experiencia en el trasplante de tejidos.</p> <p>Localización y periodo de realización: Este estudio multicéntrico incluyó 3 centros participantes: el Sheba Medical Center (Israel), <i>Cliniques Universitaires Saint-Luc</i> (Bélgica) y el Centro de Infertilidad de St.Louis (Estados Unidos). Enero 2004-junio 2018.</p>	<p>Población: Pacientes infértiles que habían almacenado tejido ovárico (CTO) antes del tratamiento de esterilización y volvieron a someterse al TTO con el objetivo de concebir. Edad media 26.3 ± 6.26 años (rango 14-39) 12 pacientes injertadas más de una vez.</p> <p>Intervención o característica común: Criopreservación de tejido ovárico y autotrasplante, control endocrino, fecundación in vitro.</p> <p>VARIABLES DE RESULTADO: Rendimiento endocrino, tasas de embarazo y tasas de nacimientos vivos.</p>	<p>Nº casos: N=60 pacientes. 33 con estimulación ovárica y fecundación <i>in vitro</i>.</p> <p>Criterios casos: Pacientes infértiles que habían almacenado tejido ovárico (CTO) antes del tratamiento de esterilización y volvieron a someterse al TTO con el objetivo de concebir.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Sin pérdidas.</p> <p>Periodo de seguimiento: Tras el trasplante, los pacientes fueron seguidos durante una duración media de 64 meses.</p>	<p>Efectividad: La tasa de restauración de la función ovárica (menstruación) fue del 94% (47/50), con una media de 3.64 ± 1.79 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> 33 con estimulación ovárica y fecundación <i>in vitro</i> FIV con 17 embarazos y 15 nacidos vivos tras FIV. <p>En total, de 50 embarazos (33 espontáneos y 17 FIV, resultaron 45 nacidos vivos.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Embarazos (n=50)</th> <th colspan="2">Nacidos vivos (n=45)</th> </tr> <tr> <th>Espontáneos n (%)</th> <th>FIV n (%)</th> <th>Espontáneos n (%)</th> <th>FIV n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>33 (66%)</td> <td>17 (34%)</td> <td>30 (66.6%)</td> <td>15 (33.3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>La tasa de embarazo clínico fue del 50% y de nacidos vivos del 41.7%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Tasa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Restauración función ovárica</td> <td>94% (47/50)</td> </tr> <tr> <td>Embarazos</td> <td>50% (30/60)</td> </tr> <tr> <td>Nacidos vivos</td> <td>41.7% (25/60)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Seguridad: La tasa total de abortos espontáneos fue del: 6% (del 11.8% para los embarazos tras FIV y del 3.0% para los embarazos espontáneos ($p=0.29$)).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Abortos</th> <th>Tasa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Espontáneos tras embarazo FIV</td> <td>11.8%</td> </tr> <tr> <td>Espontáneos tras embarazo espontáneo</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>6%</td> </tr> </tbody> </table>	Embarazos (n=50)		Nacidos vivos (n=45)		Espontáneos n (%)	FIV n (%)	Espontáneos n (%)	FIV n (%)	33 (66%)	17 (34%)	30 (66.6%)	15 (33.3%)	Variable	Tasa	Restauración función ovárica	94% (47/50)	Embarazos	50% (30/60)	Nacidos vivos	41.7% (25/60)	Abortos	Tasa	Espontáneos tras embarazo FIV	11.8%	Espontáneos tras embarazo espontáneo	3%	Total	6%	<p>La CTO es muy eficaz para restaurar la fertilidad en pacientes esterilizadas, y la exposición previa a la quimioterapia no debe considerarse una contraindicación.</p> <p>La repetición del autotrasplante debe contemplarse en caso de mal funcionamiento del injerto, especialmente si el trasplante anterior fue exitoso. En casos seleccionados, la concepción y el parto pueden ser factibles tras la exposición pélvica a la radiación.</p> <p>Comentarios: Algunas de las pacientes recibieron quimioterapia antes y/o después de la CTO, aunque no se observaron resultados inferiores en aquellas con quimioterapia previa CTO. Restauración de la función ovárica realmente sería del 81% (47/58 de 60 pacientes totales menos 2 (por histerectomía y otra por ser tratada de nuevo con quimioterapia por una malignidad secundaria después del autotrasplante).</p> <p>Conflicto de intereses Sin información.</p> <p>Financiación: Sin información.</p>	<p>Escala IHE: 15/18 Riesgo de sesgo bajo</p>
Embarazos (n=50)		Nacidos vivos (n=45)																																
Espontáneos n (%)	FIV n (%)	Espontáneos n (%)	FIV n (%)																															
33 (66%)	17 (34%)	30 (66.6%)	15 (33.3%)																															
Variable	Tasa																																	
Restauración función ovárica	94% (47/50)																																	
Embarazos	50% (30/60)																																	
Nacidos vivos	41.7% (25/60)																																	
Abortos	Tasa																																	
Espontáneos tras embarazo FIV	11.8%																																	
Espontáneos tras embarazo espontáneo	3%																																	
Total	6%																																	

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo																				
Pretalli, 2019 (52)	<p>Diseño: Estudio observacional prospectivo longitudinal multicéntrico.</p> <p>Objetivos: Reportar los datos preliminares del estudio DATOR (<i>Development of Ovarian Tissue Autograft in Order to Restore Ovarian Function</i>) que está en marcha en 17 hospitales universitarios en Francia. El protocolo DATOR incluye el autoinjerto de fragmentos de corteza ovárica. Las candidatas se identifican a partir de una cohorte prospectiva de observación (denominada Cohorte Prospectiva de Pacientes Candidatas a Autoinjerto de Tejido Ovárico [PERIDATOR]) de pacientes que se han sometido a CTO. El objetivo del estudio DATOR es evaluar la seguridad y eficacia del autotrasplante de tejido ovárico (TTO).</p> <p>Localización y periodo de realización: 17 Hospitales Universitarios (Francia). Desde 2013-2021.</p>	<p>Población: Mujeres de entre 18 y 43 años de edad, sometidas a CTO y curadas de su enfermedad primaria.</p> <p>Intervención o característica común: Las pacientes incluidas en la cohorte PERIDATOR son objeto de un seguimiento anual después de la CTO y tras el final de la terapia gonadotóxica (análisis clínico, hormonal y ecográfico con los biólogos y ginecólogos del centro de tratamiento). Los pacientes adultos que desean concebir un hijo pueden solicitar un autoinjerto de tejido ovárico. A continuación, se propone la participación en el estudio DATOR. Si la paciente acepta, el caso se discute en la reunión multidisciplinar del centro en la reunión multidisciplinar del centro tratante.</p> <p>Variables de resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Restauración de la función ovárica. • Nacidos vivos tras el autoinjerto de tejido ovárico. • Complicaciones que podrían derivarse de una intervención quirúrgica con anestesia o en función de calidad del injerto. • Recuperación del injerto • Desarrollo de enfermedad residual. 	<p>Nº casos: N=25</p> <p>Criterios casos: Mujeres de entre 18 y 43 años de edad, sometidas a CTO y curadas de su enfermedad primaria que desean tener hijos y presentan insuficiencia ovárica prematura.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Sin pérdidas.</p> <p>Periodo de seguimiento: Al menos 1 año tras el TTO. 3 meses desde el nacimiento.</p>	<p>Efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La menstruación espontánea en el 68% de las pacientes (n=14), media de 5,4 meses (SD 2.3) después del autoinjerto de tejido ovárico (rango 2-93; n=22). • N=11 pacientes embarazadas (tasa de embarazo: 44%). • N=14 nacidos vivos (10 mujeres; tasa de partos: 40%), 4 mujeres concibieron 2 veces. • Dos tercios (11/17) por concepción natural. tiempo medio hasta la concepción: 11,3 (DE: 6.3) meses (rango: 5.7 -25.5 meses). <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Número</th> <th>Tasa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Restauración función ovárica</td> <td>14</td> <td>68%</td> </tr> <tr> <td>Embarazos</td> <td>11</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td>Nacidos vivos</td> <td>14</td> <td>40%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin acontecimientos adversos graves relacionados con trasplante. • Sin restablecimiento de la enfermedad residual. • Todos los bebés nacieron sanos. • 2 interrupciones del embarazo (Un aborto espontáneo y un embarazo ectópico de 11 embarazos (18%). <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Tasa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aborto espontáneo</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Interrupción</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>18%</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	Número	Tasa	Restauración función ovárica	14	68%	Embarazos	11	44%	Nacidos vivos	14	40%	Variable	Tasa	Aborto espontáneo	9%	Interrupción	9%	Total	18%	<p>Los datos sobre el autotrasplante tras la CTO son cada vez más alentadores, tanto en lo que respecta a su eficacia como de su seguridad.</p> <p>Los resultados obtenidos hasta ahora por el estudio DATOR están en consonancia con dichos datos y, por tanto, justifican la continuación de este programa.</p> <p>Comentarios: Este estudio pretende aportar información importante y novedosa especialmente sobre el desarrollo temprano de los niños nacidos después de CTO. Por el momento se tratan de resultados preliminares de al menos un año de seguimiento tras el TTO y 3 meses tras el nacimiento.</p> <p>Conflicto de intereses Declaran ausencia de conflictos</p> <p>Financiación: Financiado por una beca para jóvenes investigadores del <i>University Hospital of Besancon</i>, France.</p>	<p>Escala IHE: 15/18</p> <p>Riesgo de sesgo bajo</p>
Variable	Número	Tasa																								
Restauración función ovárica	14	68%																								
Embarazos	11	44%																								
Nacidos vivos	14	40%																								
Variable	Tasa																									
Aborto espontáneo	9%																									
Interrupción	9%																									
Total	18%																									

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo
Rowell, 2019 (58)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo, serie de casos.</p> <p>Objetivos: Revisar la experiencia con CTO e informar sobre los resultados quirúrgicos para la ooforectomía unilateral laparoscópica para la preservación de la fertilidad.</p> <p>Localización y periodo de realización: Hospital Infantil <i>Ann y Robert Lurie</i> (Chicago).</p> <p>Se revisaron todos los casos de CTO entre enero de 2011 y diciembre de 2017.</p>	<p>Población: Pacientes con tratamiento que conlleva un riesgo de insuficiencia ovárica prematura del 80% Mediana de edad fue de 12 años (rango: 5 meses-23 años).</p> <p>Intervención o característica común: CTO</p> <p>Variables de resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resultados quirúrgicos de la ooforectomía unilateral por laparoscopia. 	<p>Nº casos: N=64 pacientes 31 premenárquicas (48%)</p> <p>Criterios casos: Menores de 30 años y con cualquier condición que requiera la extracción de ambos ovarios (quimioterapia, radioterapia, trasplante de células madre)</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Sin perdidas.</p> <p>Periodo de seguimiento: El seguimiento es hasta el posoperatorio.</p>	<p>Efectividad: Sin datos de efectividad.</p> <p>Seguridad Curso intra/posoperatorio:</p> <p>No se produjeron complicaciones intraoperatorias relacionadas con la ooforectomía laparoscópica. La mediana de la pérdida de sangre estimada de las pacientes sometidas a CTO, sin escisión primaria de la masa, fue de tres mililitros.</p> <p>En el caso de las pacientes sometidas a laparoscopia, 39 (66%) se sometieron a la CTO se sometieron a una intervención quirúrgica en el mismo día, mientras que 18 (30%) fueron (menos de 24 horas).</p> <p>Al principio, los pacientes eran ingresados rutinariamente para de observación nocturna hasta que se reconoció que el alta en el mismo día era seguro y factible.</p> <p>Desde 2015, el 98% de los casos se han realizado como cirugía en el mismo día.</p> <p>No se han registrado complicaciones postoperatorias a los 30 días.</p> <p>La mediana del tiempo transcurrido desde la operación hasta el inicio de la terapia médica fue de seis días, sin retrasos imprevistos en el tratamiento.</p>	<p>La CTO sigue siendo un método experimental de PF, pero la ooforectomía unilateral laparoscópica es una técnica quirúrgica segura para la para la criopreservación en niñas de todas las edades.</p> <p>Comentarios: Estudio que solo aporta datos de la intervención quirúrgica para la extracción de tejido ovárico.</p> <p>Conflictos de interés: No indicados.</p> <p>Financiación: Apoyado por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD). Centro Nacional de Investigación en Reproducción e Infertilidad (NCTRI) [P50HD076188].</p>	<p>Escala IHE: 12-13/18 Riesgo de sesgo medio</p>

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo
Poirot, 2019 (33)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo, serie de casos.</p> <p>Objetivos: Describir 20 años de experiencia en la preservación de la fertilidad mediante CTO en niñas y adolescentes de hasta 15 años, la recogida de ovocitos aislados durante este procedimiento las características de los pacientes y el seguimiento de la cohorte.</p> <p>Localización y periodo de realización: Francia Entre abril 1998-diciembre 2018.</p>	<p>Población: Niñas y adolescentes menores de 15 años que fueron sometidas a CTO antes de tratamiento gonadotóxico para condiciones oncológicas y no oncológicas. Mediana de edad de 6,9 años (rango 0,3-15).</p> <p>Intervención o característica común: CTO en pacientes con tratamiento gonadotóxico para condiciones oncológicas y no oncológicas para preservar la fertilidad.</p> <p>VARIABLES DE RESULTADO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inducción de la pubertad • Recuperación de la función ovárica • Embarazos • Mortalidad 	<p>Nº casos: N=428 < de 15 años (de 1031 pacientes que llevaron a cabo la CTO) (278 pacinetes < 10 años y 150 < 5 años).</p> <p>Criterios casos: Niñas y adolescentes menores de 15 años que fueron sometidas a CTO antes de tratamiento gonadotóxico para condiciones oncológicas y no oncológicas. Se excluyeron aquellas pacientes en las que la fertilidad podría ser prematuramente alterada, como en el caso del Síndrome de Turner.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Se siguieron todos los casos.</p> <p>Periodo de seguimiento: Datos entre 1998-2018.</p>	<p>Proporción de pacientes pediátricos en relación al total, fluctúa entre 32% y el 125%.</p> <p>20.1% de pacientes murieron a lo largo del periodo de seguimiento por la condición que padecían.</p> <p>N=3 pacientes prepuberles solicitaron usar su tejido ovárico criopreservado.</p> <p>Tasas de utilización del 2,2% (3/149 vivas).</p> <p>La primera retornó para restaurar la función endocrina e inducir la pubertad, que resultó en éxito.</p> <p>La segunda quería restablecer su fertilidad y tras un TTO no consiguió recuperar la función ovárica y se le realizó un segundo trasplante.</p> <p>La tercera con deseos de tener descendencia recibió el autotrasplante pero sin datos a la publicación del estudio.</p>	<p>Para las niñas que requieren un tratamiento altamente gonadotóxico, la CTO es la única técnica que puede ofrecerse. Los resultados de la CTO son alentadores, pero todavía es necesario esperar unos años más para obtener más resultados, especialmente en pacientes menores de 9 años en el momento de la CTO. Nuestra serie muestra que la CTO puede ser propuesta en una amplia gama de enfermedades que requieren un tratamiento altamente gonadotóxico.</p> <p>Comentarios: Posible sesgo por exclusión de aquellas pacientes en las que la fertilidad podría ser prematuramente alterada, como en el caso del Síndrome de Turner. A la fecha de la finalización del estudio solo datos a largo plazo de las 3 pacientes que retornaron para TTO. Al tratarse de niñas y adolescentes, puede ser necesario un seguimiento a más largo plazo para que soliciten la TTO con la finalidad de recuperación de la función ovárica y el tener descendencia.</p> <p>Conflicto de intereses Sin conflictos de interés.</p> <p>Financiación: No indicado.</p>	<p>Escala IHE: 11 o 12/18 Riesgo de sesgo medio</p>

Estudios en población prepuberal

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones Autores	Calidad del estudio																																			
Corkum, 2019 (68)	<p>Diseño: Revisión sistemática.</p> <p>Objetivos: Informar del uso y de la distribución de los procedimientos de preservación de la fertilidad, incluida la CTO, la criopreservación de ovocitos y la transposición ovárica para pacientes en edad pediátrica y resaltar los resultados de la fertilidad y la restauración hormonal.</p> <p>Localización y periodo de realización: EE. UU.</p> <p>Periodo de búsqueda: Sin límite temporal y hasta febrero de 2018.</p> <p>Bases de datos consultadas: MEDLINE (Ovid), Embase (Elsevier), Web of Science (Thomson Reuters) y Cochrane Library (Wiley).</p>	<p>Población: Pacientes en edad pediátrica que reciben tratamiento gonadotóxico contra el cáncer (mujeres adolescentes y adultas jóvenes)</p> <p>Intervención: Criopreservación del tejido ovárico, criopreservación de ovocitos y transposición ovárica</p> <p>Comparación: Sin comparador.</p> <p>Resultados analizados: -Tasa de fertilidad. -Tasa de restauración hormonal. -Eventos adversos/ complicaciones</p>	<p>Tipo de estudios incluidos: Cualquier estudio centrado en los métodos de preservación de la fertilidad para niños, adolescentes y adultos jóvenes de 20 años o menos que recibieron tratamiento gonadotóxico para su cáncer o afección médica.</p> <p>Método evaluación calidad: No indica si se ha evaluado el riesgo de sesgo de estos estudios ni su calidad de la evidencia.</p>	<p>Nº estudios incluidos: Solo se recogen datos de estudios que realizan la CTO y en > 13 años: 4 estudios y 4 pacientes</p> <p>Efectividad N=4 pacientes CTO (9-13) años con CTO fueron autotrasplantadas (13-23) años.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% restauraron su función hormonal • 2 pacientes (50%) tuvieron 3 nacidos vivos. <p>Estudios incluidos.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Estudio</th> <th>n</th> <th>Edad CTO (años)</th> <th>n</th> <th>Edad TTO (años) localización</th> <th>Rest. hormonal</th> <th>Nacidos vivos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Demeestere et al., 2005</td> <td>1</td> <td>13</td> <td>1</td> <td>23 Ovario remanente</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Ernst et al., 2013</td> <td>1</td> <td>9</td> <td>1</td> <td>13.6 Ovario remanente</td> <td>1</td> <td>NI</td> </tr> <tr> <td>Poirot et al., 2012</td> <td>1</td> <td>10</td> <td>1</td> <td>13 Tejido subcutáneo</td> <td>1</td> <td>NI</td> </tr> <tr> <td>Matthews et al., 2018</td> <td>1</td> <td>9</td> <td>1</td> <td>23 Ovario remanente</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>NI: sin información.</p> <p>Seguridad: Seguridad de la laparoscopia: Dos pacientes con sangrado mayor y una con sangrado menor.</p>	Estudio	n	Edad CTO (años)	n	Edad TTO (años) localización	Rest. hormonal	Nacidos vivos	Demeestere et al., 2005	1	13	1	23 Ovario remanente	1	2	Ernst et al., 2013	1	9	1	13.6 Ovario remanente	1	NI	Poirot et al., 2012	1	10	1	13 Tejido subcutáneo	1	NI	Matthews et al., 2018	1	9	1	23 Ovario remanente	1	1	<p>Actualmente, la experiencia de fertilidad y restauración hormonal para pacientes que tenían 20 años o menos en el momento de la preservación de la fertilidad sigue siendo limitada. Deben realizarse mayores esfuerzos en las instituciones pediátricas para refinar y ofrecer tecnologías de preservación de la fertilidad a todos los pacientes sometidos a terapias gonadotóxicas.</p> <p>Conflicto de intereses Sin información.</p> <p>Financiación: Sin información.</p>	Criticamente baja
Estudio	n	Edad CTO (años)	n	Edad TTO (años) localización	Rest. hormonal	Nacidos vivos																																			
Demeestere et al., 2005	1	13	1	23 Ovario remanente	1	2																																			
Ernst et al., 2013	1	9	1	13.6 Ovario remanente	1	NI																																			
Poirot et al., 2012	1	10	1	13 Tejido subcutáneo	1	NI																																			
Matthews et al., 2018	1	9	1	23 Ovario remanente	1	1																																			

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones Autores	Calidad del estudio
Imbert, 2014 (69)	<p>Diseño: Observacional retrospectivo, Serie de casos.</p> <p>Objetivos: Evaluar retrospectivamente la relación de riesgos y beneficios de la CTO mediante el análisis de la función ovárica y los resultados de fertilidad en una cohorte de pacientes que se sometieron a este procedimiento.</p> <p>Localización y periodo de realización: Bélgica. Marzo 1999 a Junio 2011.</p>	<p>Población: Pacientes menores de 36 años, sin evidencia de insuficiencia ovárica, pruebas serológicas negativas y riesgo alto o moderado de FOP fueron elegibles para el procedimiento de criopreservación de tejido ovárico.</p> <p>Intervención o característica común: Pacientes con cáncer y tratamiento gonadotóxico.</p> <p>Efectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance riesgo/beneficio • Tasa de función ovárica • Tasa fertilidad <p>Periodo de seguimiento: Parcialmente indicado.</p>	<p>Nº casos: N=225 CTO, n=13 prepuberales</p> <p>Criterios casos: Pacientes menores de 36 años, sin evidencia de insuficiencia ovárica, pruebas serológicas negativas y riesgo alto o moderado de FOP.</p> <p>Periodo de seguimiento: En prepuberales es necesario largos periodos de seguimiento.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: Sin pérdidas.</p>	<p>Efectividad: De las 13 pacientes prepuberales sometidas a CTO, el 76,9% (n=10 pacientes) desarrollaron fallo ovárico primario de las que en una paciente se produjo un embarazo espontáneo ectópico. Solo una paciente se sometió a TTO con la consecución de la restauración de la función ovárica y con un embarazo espontáneo en marcha. Sin datos de recién nacidos vivos en el momento de la publicación del estudio.</p> <p>Seguridad: Sin complicaciones en las pacientes prepuberales. *Una paciente pospuberal murió tras la laparoscopia por una complicación grave por la anestesia.</p>	<p>La criopreservación de tejido ovárico es una opción eficiente para preservar la fertilidad en pacientes jóvenes que enfrentan o se someten a terapias gonadotóxicas. Aunque esta técnica suele ser bien tolerada, es invasiva y se han informado eventos adversos graves. Por lo tanto, debe proponerse solo después de una evaluación cuidadosa de los riesgos quirúrgicos.</p> <p>Comentarios: Bajo tamaño muestral.</p> <p>Conflicto de intereses Sin conflictos de intereses.</p> <p>Financiación: Apoyado por la Télévie, la FRSM y la «<i>Fondation Belge contre le cancer</i>». I.D. es un investigador asociado de FNRS.</p>	Escala IHE: 12/18 Riesgo de sesgo medio

Estudios de coste -efectividad

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad
Raimondo, 2021 (61)	<p>Tipo de evaluación económica: Impacto económico Coste-efectividad.</p> <p>Objetivos:</p> <p>Estudiar el impacto económico y el coste-efectividad de la CTO y TTO en pacientes pospuberales sometidas a terapia gonadotóxica de alto riesgo.</p> <p>un árbol de decisión para determinar la tasa de nacidos vivos y la rentabilidad de la CTO frente a la no CTO en mujeres fértiles con cáncer en las que no se puede posponer la quimioterapia gonadotóxica o con contraindicaciones para la estimulación ovárica.</p> <p>Localización y periodo de realización: Italia No indicado.</p>	<p>Población: Pacientes adultas sometidas a quimioterapia de alto riesgo, sin insuficiencia ovárica prematura y que desean un tener hijos.</p> <p>Intervención: CTO</p> <p>Comparadores: Sin CTO</p> <p>Beneficios: ICER</p> <p>Costes: La tasa de nacidos vivos (TNV) ha sido tomada de la literatura.</p>	<p>Perspectiva del análisis: Perspectiva sanitaria (SNS).</p> <p>Horizonte temporal: 5 años</p> <p>Ajuste temporal: No se aplicó ninguna tasa de descuento a los costes ni a la tasa de nacidos vivos.</p> <p>Modelización: Árbol de decisión.</p> <p>Análisis de sensibilidad: Análisis de sensibilidad bajo el supuesto de que los costes de recuperación, criopreservación y almacenamiento de la corteza ovárica para pacientes con cáncer podrían ser gratuitos, es decir, estar cubiertos por el sistema nacional de salud o por el seguro médico.</p>	<p>Parámetros: Costes: Los costes de la extracción de tejido, criopreservación y almacenamiento durante 5 años y el trasplante de tejido descongelado, ascendieron a 5000, 4000 y 5000 euros, respectivamente.</p> <p>Un punto importante en nuestro análisis es el número limitado de pacientes que vuelven a utilizar el material criopreservado, lo que lleva a un impacto negativo en el ICER del procedimiento.</p> <p>Los costes de transporte (en el rango de 100 a 400 euros) no se tuvieron en cuenta, considerando su escaso impacto en los costes totales. Los costes de fecundación in vitro (FIV) tampoco se tuvieron en cuenta.</p> <p>Suponiendo una tasa de utilización del 5%, la TNV global en la cohorte experimental de pacientes sometidos a CTO es $(0.95 \times 0.12) + (0.05 \times 0.33) = 0.13$, con un coste estimado de $0.95 \times (5.000 + 40\ 00) + 0.05 \times (5000\ € + 4000\ € + 5000\ €) = 9250\ €$.</p> <p>Análisis incremental: EL ICER resultante es de 887 254 € por nacimiento vivo adicional al someterse a CTO y TTO.</p> <p>Análisis de sensibilidad: El coste-efectividad aumenta cuando la mayoría de los pacientes completa la vía de la CTO más el TTO después de 5 años. Cuando el porcentaje de pacientes que completan la vía es de aproximadamente el 20%, el ICER empieza a disminuir sustancialmente (239 798 €). Con un 60% de pacientes que completan la vía, el ICER es de 95 919 €. Cuando sólo se tiene en cuenta en el análisis el coste del trasplante el ICER de los pacientes que se someten a la criopreservación de tejidos antes de HRC es de 23 980 €, y oscila entre 15 160 € (suponiendo un LBR =0.45) y 44 238 € (suponiendo un LBR =0.24).</p>	<p>La probabilidad de lograr una mayor tasa de nacidos vivos después de la quimioterapia de alto riesgo, fue en las pacientes que se sometieron a la CTO frente a no CTO.</p> <p>Aunque la CTO presenta tasas más altas de nacidos vivos, siempre va a ser más costosa. La rentabilidad aumenta cuando la mayoría de las pacientes completa la vía de CTO y TTO después de 5 años.</p> <p>Comentarios: El presente estudio mostró que la CTO es más efectiva que la ruta no CTO en términos de LBR (0.33 vs. 0.12); sin embargo, CTO en el modelo actual es muy caro con un ICER de casi 900 000€.</p> <p>No se tuvieron en cuenta los costes de las posibles intervenciones de fecundación in vitro bajo el supuesto de que la probabilidad de FIV es la misma para las pacientes CTO y no CTO.</p> <p>Conflicto de intereses Los autores señalan que tienen conflictos de interés.</p> <p>Financiación: No indicada.</p>	Moderada

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Resultados	Conclusiones	Calidad																																																																																																			
Chung, 2021 (60)	<p>Tipo de evaluación económica: Coste-efectividad.</p> <p>Objetivos: Estimar la relación coste-efectividad de la criopreservación de ovocitos (CO) frente a la CTO para la preservación de la fertilidad en pacientes adultos con tratamiento gonadotóxico, centrándose en los nacimientos vivos. Los resultados y beneficios adicionales de la CTO, como la reversión de la insuficiencia ovárica prematura, se consideraron fuera del alcance de este estudio.</p> <p>Localización y periodo de realización: Duke University, Durham, EE.UU. 2019.</p>	<p>Población: Mujeres adultas en edad reproductiva < de 40 años que necesitan terapia gonadotóxica y desean preservar la fertilidad.</p> <p>Intervención: CTO</p> <p>Comparador: CO</p> <p>Beneficios: Se estimó la razón coste-incremental (ICER) de los nacidos vivos y de la tasa de embarazos clínicos. Los resultados y beneficios adicionales de la CTO, como la reversión de la insuficiencia ovárica prematura, se consideraron fuera del alcance de este estudio.</p> <p>Costes:</p> <p>MÉTODO</p> <p>Perspectiva del análisis: Del pagador (Sistema de Salud).</p> <p>Horizonte temporal: 5 años.</p> <p>Ajuste temporal: No parece aplicable según los autores: la tasa de descuento adecuada para el "valor" de un futuro nacimiento vivo en el contexto de la quimioterapia gonadotóxica no está definida.</p> <p>Modelización: Se empleó un árbol de decisión.</p> <p>Análisis de sensibilidad: Análisis de sensibilidad <i>one way</i> múltiple unidireccional.</p>	<p>Parámetros:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parámetros clínicos</th> <th>Valor</th> <th>Rango</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Criopreservación de ovocitos (CO)</td> </tr> <tr> <td>Probabilidad de embarazo clínico</td> <td>40.8%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Si el embarazo es clínico, la probabilidad de nacimiento vivo</td> <td>79.9%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tasa de utilización de la CO después de la quimioterapia</td> <td>4.8%</td> <td>1-80%</td> </tr> <tr> <td>Media de ciclos por paciente</td> <td>1.041</td> <td>1.0-1.71</td> </tr> <tr> <td>Probabilidad de requerir FETs adicionales</td> <td>34.7%</td> <td>26.3%-34.7%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Criopreservación de tejido ovárico (CTO)</td> </tr> <tr> <td>Probabilidad de embarazo clínico</td> <td>27.3%</td> <td>27.3%-62.5%</td> </tr> <tr> <td>Si el embarazo es clínico, la probabilidad de nacimiento vivo</td> <td>66.7%</td> <td>66.7%-79.3%</td> </tr> <tr> <td>FIV tras el trasplante</td> <td>63.6%</td> <td>0-100%</td> </tr> <tr> <td>Tasa de utilización de CTO después de la quimioterapia</td> <td>5.5%</td> <td>1-80%</td> </tr> <tr> <td>Probabilidad de repetir la laparoscopia</td> <td>2.3%</td> <td>0-10%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Costes</th> <th>Valor</th> <th>Rango</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Criopreservación de ovocitos (CO)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CO prequímico (CO ciclos con medicamentos)</td> <td>14 621 \$</td> <td>4992-18 327 \$</td> </tr> <tr> <td>Almacenamiento criopreservación 5 años</td> <td>1618 \$</td> <td>0-3238 \$</td> </tr> <tr> <td>Ciclo de descongelación con inyección intracitoplasmática de espermatozoides</td> <td>5498 \$</td> <td>6399-13 891 \$</td> </tr> <tr> <td>Transferencia de embriones congelados</td> <td>4499 \$</td> <td>3535-14 146 \$</td> </tr> <tr> <td>Criopreservación de tejido ovárico (CTO)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Proceso para la criopreservación del tejido</td> <td>3500 \$</td> <td>2000-5000 \$</td> </tr> <tr> <td>Almacenamiento tejido 5 años</td> <td>1618 \$</td> <td>0-3238 \$</td> </tr> <tr> <td>Ooforectomía laparoscópica</td> <td>5478 \$</td> <td>4145-25 000 \$</td> </tr> <tr> <td>Reimplantación laparoscópica (robótica)</td> <td>8682 \$</td> <td>4145-28 000 \$</td> </tr> <tr> <td>Ciclos de fertilización <i>in vitro</i> posimplantación</td> <td>16 175 \$</td> <td>13 931-18 417 \$</td> </tr> </tbody> </table> <p>Análisis incremental: Coste-efectividad criopreservación tejido ovárico vs criopreservación ovocitos</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Coste</th> <th>Efectividad Nacidos vivos</th> <th>Efectividad tasa de embarazo clínico</th> <th>Razón Coste-efectividad Nacidos vivos</th> <th>Razón Coste-efectividad tasa de embarazo clínico</th> <th>ICER Nacidos vivos</th> <th>ICER Tasa de embarazado clínico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CTO</td> <td>10 032 \$</td> <td>0.010015005</td> <td>0.015015</td> <td>1 001 726 \$</td> <td>668 151 \$</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CO</td> <td>16 588 \$</td> <td>0.015648</td> <td>0.019584</td> <td>1 060 123 \$</td> <td>847 038 \$</td> <td>1 163 954 \$</td> <td>1 434 909 \$</td> </tr> </tbody> </table>	Parámetros clínicos	Valor	Rango	Criopreservación de ovocitos (CO)			Probabilidad de embarazo clínico	40.8%		Si el embarazo es clínico, la probabilidad de nacimiento vivo	79.9%		Tasa de utilización de la CO después de la quimioterapia	4.8%	1-80%	Media de ciclos por paciente	1.041	1.0-1.71	Probabilidad de requerir FETs adicionales	34.7%	26.3%-34.7%	Criopreservación de tejido ovárico (CTO)			Probabilidad de embarazo clínico	27.3%	27.3%-62.5%	Si el embarazo es clínico, la probabilidad de nacimiento vivo	66.7%	66.7%-79.3%	FIV tras el trasplante	63.6%	0-100%	Tasa de utilización de CTO después de la quimioterapia	5.5%	1-80%	Probabilidad de repetir la laparoscopia	2.3%	0-10%	Costes	Valor	Rango	Criopreservación de ovocitos (CO)			CO prequímico (CO ciclos con medicamentos)	14 621 \$	4992-18 327 \$	Almacenamiento criopreservación 5 años	1618 \$	0-3238 \$	Ciclo de descongelación con inyección intracitoplasmática de espermatozoides	5498 \$	6399-13 891 \$	Transferencia de embriones congelados	4499 \$	3535-14 146 \$	Criopreservación de tejido ovárico (CTO)			Proceso para la criopreservación del tejido	3500 \$	2000-5000 \$	Almacenamiento tejido 5 años	1618 \$	0-3238 \$	Ooforectomía laparoscópica	5478 \$	4145-25 000 \$	Reimplantación laparoscópica (robótica)	8682 \$	4145-28 000 \$	Ciclos de fertilización <i>in vitro</i> posimplantación	16 175 \$	13 931-18 417 \$		Coste	Efectividad Nacidos vivos	Efectividad tasa de embarazo clínico	Razón Coste-efectividad Nacidos vivos	Razón Coste-efectividad tasa de embarazo clínico	ICER Nacidos vivos	ICER Tasa de embarazado clínico	CTO	10 032 \$	0.010015005	0.015015	1 001 726 \$	668 151 \$			CO	16 588 \$	0.015648	0.019584	1 060 123 \$	847 038 \$	1 163 954 \$	1 434 909 \$	<p>La CO, aunque es el más eficaz desde el punto de vista clínico para lograr un nacimiento vivo, no es rentable en comparación con el CTO en esta población de pacientes, teniendo en cuenta las estimaciones actuales de precios y utilización. Dada la situación actual, en la que predomina el elevado coste inicial de la CO, la CTO puede ser una opción razonablemente rentable para las mujeres que buscan preservar su fertilidad antes de recibir tratamiento con quimioterapia gonadotóxica.</p> <p>Conflicto de intereses Sin conflicto de intereses.</p> <p>Financiación: Sin información.</p>	Alta
Parámetros clínicos	Valor	Rango																																																																																																						
Criopreservación de ovocitos (CO)																																																																																																								
Probabilidad de embarazo clínico	40.8%																																																																																																							
Si el embarazo es clínico, la probabilidad de nacimiento vivo	79.9%																																																																																																							
Tasa de utilización de la CO después de la quimioterapia	4.8%	1-80%																																																																																																						
Media de ciclos por paciente	1.041	1.0-1.71																																																																																																						
Probabilidad de requerir FETs adicionales	34.7%	26.3%-34.7%																																																																																																						
Criopreservación de tejido ovárico (CTO)																																																																																																								
Probabilidad de embarazo clínico	27.3%	27.3%-62.5%																																																																																																						
Si el embarazo es clínico, la probabilidad de nacimiento vivo	66.7%	66.7%-79.3%																																																																																																						
FIV tras el trasplante	63.6%	0-100%																																																																																																						
Tasa de utilización de CTO después de la quimioterapia	5.5%	1-80%																																																																																																						
Probabilidad de repetir la laparoscopia	2.3%	0-10%																																																																																																						
Costes	Valor	Rango																																																																																																						
Criopreservación de ovocitos (CO)																																																																																																								
CO prequímico (CO ciclos con medicamentos)	14 621 \$	4992-18 327 \$																																																																																																						
Almacenamiento criopreservación 5 años	1618 \$	0-3238 \$																																																																																																						
Ciclo de descongelación con inyección intracitoplasmática de espermatozoides	5498 \$	6399-13 891 \$																																																																																																						
Transferencia de embriones congelados	4499 \$	3535-14 146 \$																																																																																																						
Criopreservación de tejido ovárico (CTO)																																																																																																								
Proceso para la criopreservación del tejido	3500 \$	2000-5000 \$																																																																																																						
Almacenamiento tejido 5 años	1618 \$	0-3238 \$																																																																																																						
Ooforectomía laparoscópica	5478 \$	4145-25 000 \$																																																																																																						
Reimplantación laparoscópica (robótica)	8682 \$	4145-28 000 \$																																																																																																						
Ciclos de fertilización <i>in vitro</i> posimplantación	16 175 \$	13 931-18 417 \$																																																																																																						
	Coste	Efectividad Nacidos vivos	Efectividad tasa de embarazo clínico	Razón Coste-efectividad Nacidos vivos	Razón Coste-efectividad tasa de embarazo clínico	ICER Nacidos vivos	ICER Tasa de embarazado clínico																																																																																																	
CTO	10 032 \$	0.010015005	0.015015	1 001 726 \$	668 151 \$																																																																																																			
CO	16 588 \$	0.015648	0.019584	1 060 123 \$	847 038 \$	1 163 954 \$	1 434 909 \$																																																																																																	

*sobre 17 ítems en lugar de 18 porque uno no aplica.

Perspectiva del paciente

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones Autores	Calidad del estudio																		
Khattak, 2022 Reino Unido	<p>Diseño: Revisión sistemática.</p> <p>Objetivos: Conocer las experiencias de las mujeres jóvenes y adultas que se sometieron a CTO para PF, así como sus interacciones con los profesionales sanitarios.</p> <p>Periodo de búsqueda: Desde 1946 a mayo de 2020.</p> <p>Bases de datos consultadas: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL y PsycINFO.</p>	<p>Población: Mujeres jóvenes y adultas</p> <p>Intervención: CTO</p> <p>Comparación: Sin comparación.</p> <p>Resultados analizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Experiencias de las mujeres que han considerado o se han sometido a CTO. Toma de decisiones en mujeres que se sometieron o consideraron CTO Información al paciente. 	<p>Tipo de estudios incluidos: Todos los estudios que describieron una investigación cualitativa y destacaron las experiencias de las mujeres con respecto a la CTO.</p> <p>Método evaluación calidad: <i>Check list de CASP (Critical Appraisal Skills Programme) para estudios cualitativos.</i></p>	<p>N° estudios incluidos: 19 a texto completo y 4 se incluyeron en el análisis.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Autor Año País</th> <th>Objetivos</th> <th>Muestra/población</th> <th>Diseño/métodos del estudio</th> <th>Hallazgos/temas</th> <th>Resultados específicos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mitchel et al. 2020 (80) EE. UU.</td> <td>Determinar los conocimientos y sentimientos de las pacientes sobre el tejido ovárico criopreservado.</td> <td>8 mujeres Edad media a la hora de la entrevista: 25.8 ±6.1 (Rango 19-37 años) Edad media a CTO=20.4 ±7.5 (rango 13-35 años).</td> <td>Estudio cualitativo de entrevistas, análisis de contenido inductivo (generación de temas)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Falta de comprensión Intención de fertilidad Función hormonal Sentimientos sobre la CTO (positivos y negativos.) </td> <td>Identificación de lagunas de conocimiento entre las pacientes con tejido ovárico criopreservado, sobre sus usos, beneficios, así como un fuerte deseo de mejorar la educación de las pacientes.</td> </tr> <tr> <td>Hershberger et al. 2013 (81) EE. UU.</td> <td>Describir en profundidad el proceso de toma de decisiones de las mujeres diagnosticadas de cáncer a la hora de aceptar o rechazar la criopreservación de la fertilidad.</td> <td>27 mujeres Edad media a la hora de la entrevista: 28.7 (Rango 19-40).</td> <td>Enfoque cualitativo de teoría fundamentada</td> <td> <p>Cuatro fases de la toma de decisiones</p> <p>Identidad</p> <p>Contemplar</p> <p>Resolver</p> <p>Comprometerse</p> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Aclaración o proceso subyacente al que se someten las mujeres con cáncer sobre la criopreservación fértil. Mejorar la calidad de la atención a las mujeres con cáncer mediante una información adecuada a los tiempos y un asesoramiento adaptado al desarrollo y al contexto para apoyar la toma de decisiones. </td> </tr> </tbody> </table>	Autor Año País	Objetivos	Muestra/población	Diseño/métodos del estudio	Hallazgos/temas	Resultados específicos	Mitchel et al. 2020 (80) EE. UU.	Determinar los conocimientos y sentimientos de las pacientes sobre el tejido ovárico criopreservado.	8 mujeres Edad media a la hora de la entrevista: 25.8 ±6.1 (Rango 19-37 años) Edad media a CTO=20.4 ±7.5 (rango 13-35 años).	Estudio cualitativo de entrevistas, análisis de contenido inductivo (generación de temas)	<ul style="list-style-type: none"> Falta de comprensión Intención de fertilidad Función hormonal Sentimientos sobre la CTO (positivos y negativos.) 	Identificación de lagunas de conocimiento entre las pacientes con tejido ovárico criopreservado, sobre sus usos, beneficios, así como un fuerte deseo de mejorar la educación de las pacientes.	Hershberger et al. 2013 (81) EE. UU.	Describir en profundidad el proceso de toma de decisiones de las mujeres diagnosticadas de cáncer a la hora de aceptar o rechazar la criopreservación de la fertilidad.	27 mujeres Edad media a la hora de la entrevista: 28.7 (Rango 19-40).	Enfoque cualitativo de teoría fundamentada	<p>Cuatro fases de la toma de decisiones</p> <p>Identidad</p> <p>Contemplar</p> <p>Resolver</p> <p>Comprometerse</p>	<ul style="list-style-type: none"> Aclaración o proceso subyacente al que se someten las mujeres con cáncer sobre la criopreservación fértil. Mejorar la calidad de la atención a las mujeres con cáncer mediante una información adecuada a los tiempos y un asesoramiento adaptado al desarrollo y al contexto para apoyar la toma de decisiones. 	<p>Esta revisión identificó cuatro temas principales relacionados con las experiencias en las pacientes que se sometieron o consideraron someterse a CTO, en donde las experiencias se describieron como muy emotivas, relacionadas con una toma de decisión rápida y compleja, de carácter educativo y centradas hacia la preparación a largo plazo de una posible pérdida potencial de la fertilidad y la función hormonal.</p> <p>Comentarios: Posible conflicto de interés. Algunos de los autores son accionistas den una Clínica privada que ofrece la CTO.</p> <p>Conflictos de intereses: Algunos autores son accionistas de una empresa privada que ofrece criopreservación y trasplante de tejido ovárico.</p> <p>Financiación: No se indica la financiación.</p>	Bajo riesgo de sesgo
				Autor Año País	Objetivos	Muestra/población	Diseño/métodos del estudio	Hallazgos/temas	Resultados específicos															
				Mitchel et al. 2020 (80) EE. UU.	Determinar los conocimientos y sentimientos de las pacientes sobre el tejido ovárico criopreservado.	8 mujeres Edad media a la hora de la entrevista: 25.8 ±6.1 (Rango 19-37 años) Edad media a CTO=20.4 ±7.5 (rango 13-35 años).	Estudio cualitativo de entrevistas, análisis de contenido inductivo (generación de temas)	<ul style="list-style-type: none"> Falta de comprensión Intención de fertilidad Función hormonal Sentimientos sobre la CTO (positivos y negativos.) 	Identificación de lagunas de conocimiento entre las pacientes con tejido ovárico criopreservado, sobre sus usos, beneficios, así como un fuerte deseo de mejorar la educación de las pacientes.															
Hershberger et al. 2013 (81) EE. UU.	Describir en profundidad el proceso de toma de decisiones de las mujeres diagnosticadas de cáncer a la hora de aceptar o rechazar la criopreservación de la fertilidad.	27 mujeres Edad media a la hora de la entrevista: 28.7 (Rango 19-40).	Enfoque cualitativo de teoría fundamentada	<p>Cuatro fases de la toma de decisiones</p> <p>Identidad</p> <p>Contemplar</p> <p>Resolver</p> <p>Comprometerse</p>	<ul style="list-style-type: none"> Aclaración o proceso subyacente al que se someten las mujeres con cáncer sobre la criopreservación fértil. Mejorar la calidad de la atención a las mujeres con cáncer mediante una información adecuada a los tiempos y un asesoramiento adaptado al desarrollo y al contexto para apoyar la toma de decisiones. 																			

Anexo C. Valoración del riesgo de sesgo

1. GPC ESHRE 2020 (1) Herramienta AGREE (45)

Eshre 2020	Evaluador 1	Evaluador 2	Total	N° eval	Min	Max	Punt. Stand. Área
Dominio 1 Alcance / Objetivo				2			
Criterio 1-Objetivos generales	7	6	13				
Criterio 2-Aspectos clínicos (preguntas)	7	7	14				
Criterio 3-Población definida (pacientes)	7	7	14				
<i>Total</i>	<i>21</i>	<i>20</i>	<i>41</i>		6	42	97.2%
Dominio 2 Participación							
Criterio 4-Multidisciplinar	7	6	13				
Criterio 5-Punto de vista de la población diana (pacientes)	6	7	13				
Criterio 6-Usuarios diana (profesionales) definidos	7	7	14				
<i>Total</i>	<i>20</i>	<i>20</i>	<i>40</i>		6	42	94.4%
Dominio 3 Rigor							
Criterio 7-Búsqueda de la evidencia	7	7	14				
Criterio 8-Criterios selección evidencia	6	4	10				
Criterio 9-Fortalezas y limitaciones	3	1	4				
Criterio 10-Método formulación recomendaciones	7	7	14				
Criterio 11-Beneficios en salud/efectos secundarios/riesgos	7	7	14				
Criterio 12-Relación evidencia>recomendaciones	7	7	14				
Criterio 13-Revisión externa	7	7	14				
Criterio 14-Procedimiento actualización	7	7	14				
<i>Total</i>	<i>51</i>	<i>47</i>	<i>98</i>		16	112	85.4%
Dominio 4 Claridad							
Criterio 15-Recomendaciones específicas, no ambiguas	7	7	14				
Criterio 16-Distintas opciones manejo presentadas	7	7	14				
Criterio 17-Recomendaciones clave identificables	7	7	14				
<i>Total</i>	<i>21</i>	<i>21</i>	<i>42</i>		6	42	100.0%
Dominio 5 Aplicabilidad							
Criterio 18-Barreras organizativas discutidas	5	6	11				
Criterio 19-Herramientas apoyo aplicación guía	6	6	12				
Criterio 20-Implicaciones sobre recursos	5	3	8				
Criterio 21-Criterios clave monitorización (indicadores)	3	1	4				

Eshre 2020	Evaluador 1	Evaluador 2	Total	Nº eval	Min	Max	Punt. Stand. Área
Total	19	16	35		8	56	56.3%
Dominio 6 Independencia Editorial							
Criterio 22-Independencia editorial	7	7	14				
Criterio 23-Registro conflictos de intereses	7	7	14				
Total	14	14	28		4	28	100.0%
Evaluación global de la guía							
Puntuación	7	6	13		2	14	91.7%
¿Recomendaría esta guía para su uso?	Total evaluación	Total evaluación					
Total evaluación	146	138	142				
Valor máximo que se puede obtener =161							
Valor mínimo que se puede obtener =46							

2 Revisión sistemática Corkum et al., 2019 (68)

Herramienta AMSTAR-2 para la valoración del riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas de estudios de intervención aleatorizados y no aleatorizados.

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?		
Para sí	OPCIONAL	
<input checked="" type="checkbox"/> Población	<input type="checkbox"/> Ventana temporal de seguimiento	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
<input checked="" type="checkbox"/> Intervención		
<input type="checkbox"/> Comparación		
<input checked="" type="checkbox"/> Resultado (<i>Outcome</i>)		
2. ¿La revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?		
Sí Parcial	Sí	
Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:	Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> SÍ PARCIAL <input checked="" type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Pregunta(s) de la revisión	<input type="checkbox"/> Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara, y	
<input checked="" type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad	
<input checked="" type="checkbox"/> Criterios de inclusión/exclusión	<input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del protocolo	
<input type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo		
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?		
Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:		
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> NO	
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o		
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos: ECA y EINA		

4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):	
<input checked="" type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)	<input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> SÍ PARCIAL <input type="checkbox"/> NO
<input checked="" type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos/estudios	
<input checked="" type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	<input checked="" type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio	
	<input type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese	
	<input checked="" type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		
<input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o		<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input checked="" type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor		<input type="checkbox"/> NO
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		
<input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o		<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input checked="" type="checkbox"/> Dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por un solo revisor		<input type="checkbox"/> NO
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
<input checked="" type="checkbox"/> Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	<input type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> SÍ PARCIAL <input type="checkbox"/> NO
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
<input checked="" type="checkbox"/> Poblaciones	<input type="checkbox"/> Población en detalle	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> SÍ PARCIAL <input type="checkbox"/> NO
<input checked="" type="checkbox"/> Intervenciones	<input type="checkbox"/> Ámbito del estudio	
<input checked="" type="checkbox"/> Comparadores* (sin comparador)	<input type="checkbox"/> Marco temporal para el seguimiento	
<input checked="" type="checkbox"/> Resultados	<input type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)	
<input checked="" type="checkbox"/> Diseños de investigación* (sin comparador)		

9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo (RoB) de los estudios individuales incluidos en la revisión?

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
<input type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y	<input type="checkbox"/> Generación de la secuencia aleatoria, y	
<input type="checkbox"/> Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	<input type="checkbox"/> Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	
Estudios de intervención no aleatorizados (EINA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
<input type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y	<input type="checkbox"/> Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y	
<input type="checkbox"/> Sesgo de selección	<input type="checkbox"/> Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	

10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?

Para sí	
<input type="checkbox"/> Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> NO

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	
Para sí:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> No Meta-análisis
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	
<input type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e	
<input type="checkbox"/> Investigaron las causas de la heterogeneidad	
Estudios de intervención no aleatorizados (EINA)	
Para sí:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> No Meta-análisis
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	
<input type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y	
<input type="checkbox"/> Combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y	
<input type="checkbox"/> reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión	

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo (RoB) en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

Para sí	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> No Meta-análisis
<input type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto	

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo (RoB) de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	
Para sí	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados	<input checked="" type="checkbox"/> NO
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	
Para sí	
<input type="checkbox"/> No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o	<input type="checkbox"/> Sí
<input checked="" type="checkbox"/> Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.	<input checked="" type="checkbox"/> NO
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	
Para sí	
<input type="checkbox"/> Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> No Meta-análisis
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	
Para sí	
<input type="checkbox"/> Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.	<input checked="" type="checkbox"/> NO
Evaluación global: Calidad Críticamente baja. No se realizaron los siguientes ítems considerados crítico: no se realiza metanálisis ni valoración de los sesgos de los estudios incluidos. La revisión puede no proporcionar un resumen preciso y completo de los estudios disponibles que abordan la cuestión de interés.	

Fuente: Shea et al., 2017 (43)

3. Serie de casos. Escala de valoración de la evidencia para series de casos (IHE)

Escala IHE (*Institute of Health Economics*) de valoración de la evidencia de series de casos (44)

Estudio	Vatel 2021 (54)	Dueholm 2020 (51)	Shapira 2020 (53)	Pretalli 2019 (52)	Colmon 2022 (63)	Fabbri 2022 (64)	Lotz 2022 (6)	Takae 2022 (59)	Brodigan 2021 (55)	Delattre 2020 (56)	Rowel 2019 (58)	Poirot 2019 (33)	Joshi 2021(57)	Imbert 2014 (69)
Objetivo del estudio														
1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Población a estudio														
2. ¿Se describen las características de los participantes?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	No	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No [†]	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	NI
6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	No*	Sí	No*	NI	No*	No*	Sí	Sí [†]	Sí [†]	No*	Sí	Sí	Sí	No
Intervención y cointervención														
7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	NI	No
Medidas de resultado														
9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Estudio	Vatel 2021 (54)	Dueholm 2020 (51)	Shapira 2020 (53)	Pretalli 2019 (52)	Colmon 2022 (63)	Fabbri 2022 (64)	Lotz 2022 (6)	Takae 2022 (59)	Brodigan 2021 (55)	Delattre 2020 (56)	Rowel 2019 (58)	Poirot 2019 (33)	Joshi 2021(57)	Imbert 2014 (69)
Análisis estadístico														
12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	NI	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Ni	Ni	Si	NI	NI	NI	Si
Resultados y conclusiones														
13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	Ni	Sí	Sí	Sí	Si	No	Sí	Sí	No	Si	NI	Sí	Sí	No
14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	No	No	Sí	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
16. ¿Se describen los efectos adversos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Si	Si	No	Si	No	Sí	Si
17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Si	Si	No	Sí	Si
Declaración de intereses y fuentes de financiación														
18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	Si	No	No	Sí	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si/No	Si/No	No	Si
Puntuación riesgo de sesgo: 18-13 (bajo), 12-7 (medio), 6-1 (alto)	12	14	15	15	14	11	16	11	10	12	12	11	12	11

Abreviaturas: NA: no aplica; NI: no indicado, CTO: criopreservación tejido ovárico
*En algunas pacientes tratamiento gonadotóxico antes y en otras después de la CTO.
†No incluyen a las pacientes con síndrome de Turner
‡Tratamiento gonadotóxico previo a CTO
Fuente: tomado y traducido de Moga C, et al., 2012 (44)

- Estudios de coste-efectividad

Valoración de la calidad de estudios económicos de las fichas de lectura crítica (FLC) Osteba (102).

Chung et al., 2021 (60)

Descripción del estudio	Sí	No	Parcialmente	NP
Especifica el tipo de evaluación económica realizada	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Análisis de coste-efectividad y coste-utilidad.				
Describe los objetivos del estudio	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estimar la relación coste-efectividad de la criopreservación de ovocitos (CO) frente a la CTO para la preservación de la fertilidad en pacientes adultos con tratamiento gonadotóxico, centrándose en los nacimientos vivos.				
Describe la localización y fecha de realización del estudio	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duke University, Drurham, EE. UU. 2019				
Pregunta de investigación				
¿Se describe adecuadamente la población objeto de estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mujeres adultas en edad reproductiva < de 40 años				
¿Se describe adecuadamente la intervención objeto de estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
criopreservación de ovocitos (CO)				
¿Se describe/n adecuadamente el/los comparador/es evaluado/s?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CTO				
¿Se identificaron adecuadamente los beneficios relevantes de cada alternativa?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Razones de coste-efectividad incrementales (ICER)				
¿Se identificaron adecuadamente los costes relevantes de cada alternativa?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Método				
¿Se indica la perspectiva del análisis?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perspectiva sanitaria (del pagador)				
¿Se especifica y justifica el horizonte temporal del estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 años				
En caso de ser necesario: ¿se realizó un ajuste temporal (actualización) de los costes y beneficios que se producen en el futuro? Anota la tasa de descuento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
No parece aplicable según los autores: la tasa de descuento adecuada para el "valor" de un futuro nacimiento vivo en el contexto de la quimioterapia gonadotóxica no está definida.				
Si corresponde: ¿se utilizó un modelo para estimar los costes y beneficios?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Los datos son extraídos de la literatura publicada				
¿Se realizó y justificó un análisis de sensibilidad?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Análisis de sensibilidad <i>one way</i> múltiple unidireccional				
¿El método empleado es adecuado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resultados				
¿Se presentan adecuadamente los parámetros del estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Los valores referentes a consumo de recursos y precios, rangos, fuentes de información y distribución de los parámetros clínicos y económicos, están recogidos en el estudio para cada alternativa a evaluar.				

Descripción del estudio	Sí	No	Parcialmente	NP
¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental de costes y beneficios?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El estudio presenta el ICER para las alternativas a evaluar.				
¿Se presentan los resultados del análisis de sensibilidad?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sí, en función de la tasa de utilización de cada estrategia, del coste de la ooforectomía, del coste de los ciclos de criopreservación de ovocitos y los medicamentos anteriores a la quimioterapia, de la tasa de nacidos vivos si hay de embarazo clínico en la CTO y tasa de embarazo clínico en la CTO.				
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conclusiones				
¿Las conclusiones están justificadas?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conflicto de interés				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Validez externa				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La perspectiva del pagador se ajusta a nuestro contexto, aunque sería necesario ajustarlo a España ya que el estudio está realizado en EE. UU.				
RESÚMEN EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO				
Pregunta de investigación				
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Método				
¿El método empleado es adecuado?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resultados				
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conclusiones				
¿Las conclusiones están justificadas?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conflicto de interés				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Validez externa				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EVALUACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO	ALTA			

Fuente: FLC 3.0. Fichas de Lectura Crítica. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/> (102)..

Raimondo et al., 2021 (61)

Descripción del estudio	Sí	No	Parcialmente	NP
Especifica el tipo de evaluación económica realizada	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Análisis de coste –efectividad y de impacto económico				
Describe los objetivos del estudio	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estudiar el impacto económico y el coste-efectividad de la CTO y TTO en pacientes pospuberales sometidas a terapia gonadotóxica de alto riesgo.				
Describe la localización y fecha de realización del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Italia, fecha de realización no indicada				
Pregunta de investigación				
¿Se describe adecuadamente la población objeto de estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes adultas sometidas a quimioterapia de alto riesgo, sin insuficiencia ovárica prematura y que desean un tener hijos.				
¿Se describe adecuadamente la intervención objeto de estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CTO				
¿Se describe/n adecuadamente el/los comparador/es evaluado/s?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No realizar CTO				
¿Se identificaron adecuadamente los beneficios relevantes de cada alternativa?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Razones de coste-efectividad incrementales (ICER)				
¿Se identificaron adecuadamente los costes relevantes de cada alternativa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Método				
¿Se indica la perspectiva del análisis?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perspectiva sanitaria (del pagador)				
¿Se especifica y justifica el horizonte temporal del estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 años				
En caso de ser necesario: ¿se realizó un ajuste temporal (actualización) de los costes y beneficios que se producen en el futuro? Anota la tasa de descuento.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No se aplicó ninguna tasa de descuento a los costes ni a la tasa de nacidos vivos				
Si corresponde: ¿se utilizó un modelo para estimar los costes y beneficios?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Los datos son extraídos de la literatura publicada y se realizó un modelo de árbol de decisión.				
¿Se realizó y justificó un análisis de sensibilidad?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Análisis de sensibilidad bajo el supuesto de que los costes de recuperación, criopreservación y almacenamiento de la corteza ovárica para pacientes con cáncer podrían ser gratuitos, es decir, estar cubiertos por el sistema nacional de salud o por el seguro médico.				
¿El método empleado es adecuado?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resultados				
¿Se presentan adecuadamente los parámetros del estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Los valores referentes a consumo de recursos y precios, rangos, fuentes de información y distribución de los parámetros clínicos y económicos, están recogidos en el estudio para cada alternativa a evaluar.				
¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental de costes y beneficios?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El estudio presenta el ICER para las alternativas a evaluar.				

Descripción del estudio	Sí	No	Parcialmente	NP
¿Se presentan los resultados del análisis de sensibilidad?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Análisis de sensibilidad bajo el supuesto de que los costes de recuperación, criopreservación y almacenamiento de la corteza ovárica para pacientes con cáncer podrían ser gratuitos, es decir, estar cubiertos por el sistema nacional de salud o por el seguro médico.				
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conclusiones				
¿Las conclusiones están justificadas?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conflicto de interés				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Validez externa				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La perspectiva del pagador se ajusta a nuestro contexto, sería válido para pacientes pospuberales sin fallo ovárico primario.				
RESÚMEN EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO				
Pregunta de investigación				
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Método				
¿El método empleado es adecuado?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resultados				
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conclusiones				
¿Las conclusiones están justificadas?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conflicto de interés				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Validez externa				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EVALUACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO	Moderada			

Fuente: FLC 3.0. Fichas de Lectura Crítica. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/> (102)

- Perspectiva de las pacientes

Herramienta para evaluar las limitaciones metodológicas de la síntesis de la evidencia cualitativa*.

Autor(es): H. Khattak, H. Woodman, Y. Afifi, C. A. Amorim, S. Fishel, I. Gallos, et al.

Año: 2022

Título: Experiences of young girls and women undergoing ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and thematic synthesis

RESUMEN	Preocupación menor <input checked="" type="checkbox"/>	Preocupación moderada <input type="checkbox"/>	Preocupación alta <input type="checkbox"/>	
Introducción		Sí	No	No info
1. OBJETIVO: ¿Se ha formulado claramente la pregunta de investigación?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN: ¿El enfoque de la búsqueda bibliográfica ha sido adecuado para la pregunta de investigación?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN: ¿Se describieron claramente los criterios de inclusión/exclusión?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. COMPETENCIA: ¿Participó en la síntesis de un número suficiente de investigadores con la competencia adecuada?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COMENTARIO: Cumplió con los criterios				
Investigación literaria y selección de estudios		Sí	No	No info
5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA: ¿Fue suficiente la estrategia de búsqueda para captar la bibliografía pertinente?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. SELECCIÓN DE ESTUDIOS: ¿La selección de los estudios pertinentes fue realizada de forma independiente por más de un revisor y con consenso?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COMENTARIO: Cumplió con los criterios				
Evaluación y síntesis de los resultados		Sí	No	No info
7. APRECIACIÓN: ¿Se evaluó formalmente el riesgo de sesgo (o la calidad metodológica) utilizando criterios apropiados?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. PROCESO DE EVALUACIÓN: ¿La evaluación fue realizada de forma independiente por más de un revisor y con consenso?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. SÍNTESIS: ¿Fue apropiado el método de síntesis para la pregunta de investigación?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. SÍNTESIS: ¿Se realizó la síntesis de forma adecuada?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. RESULTADO DE LA SÍNTESIS: ¿Se basaron claramente las conclusiones en los estudios primarios?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COMENTARIO: La calidad de la evidencia fue evaluada mediante la herramienta CA				

RESUMIR LOS PROBLEMAS DETECTADOS DURANTE LA EVALUACIÓN	Preocupación menor <input checked="" type="checkbox"/>	Preocupación moderada <input type="checkbox"/>	Preocupación alta <input type="checkbox"/>	
A. RESULTADO DE LA SÍNTESIS: ¿el resultado sintetizado fue más allá de un resumen de los resultados de los estudios incluidos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. CONFIANZA EN LOS HALLAZGOS: ¿se evaluó de forma adecuada la confianza en los resultados con GRADE-CERQual?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Tong A, Flemming K, McInnes E, Oliver S, Craig J. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ. BMC Med Res Methodol 2012;12:181 (83)

Anexo D. Perfiles de evidencia GRADE

• Población pospuberal

Nº estudios	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Riesgo de publicación	Calidad de la evidencia	Importancia
Efectividad							
Nacidos vivos							
GPC (1) 7 SC (6, 51-54, 56, 63).	No es serio	No es serio ¹	Serio ²	No es serio	Poco probable ³	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Calidad de vida							
Sin estudios							CRÍTICA
Restauración de la función ovárica							
GPC (1) 6 SC (51-54, 63, 64).	No es serio	No es serio ¹	No es serio ⁴	No es serio	Poco probable ³	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Seguridad							
Complicaciones y efectos adversos directamente relacionados con la intervención tanto en la extracción de tejido como en el autotrasplante a corto y largo plazo							
GPC (1) 7 SC (52, 55, 57-59, 63, 64)	No es serio	No es serio ¹	Seria ⁷	No es serio	Poco probable ³	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Procesos oncológicos relacionados con la reintroducción de células malignas que sobrevivan a la criopreservación y que potencialmente podrían trasplantarse nuevamente a la paciente, especialmente en pacientes con leucemia y linfoma							
GPC (1) 2 SC (52, 63)	No es serio	Serio ⁸	No es serio ⁹	No es serio ¹⁰	Poco probable ³	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Nacidos vivos con anomalías congénitas después del procedimiento							
GPC (1)	No es serio	No es serio	No es serio ⁹	No es serio ¹⁰	Probable ¹¹	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Procesos oncológicos en enfermedades hormono-sensibles que se vean alteradas en el embarazo							
GPC (1)	No es serio	Serio ¹²	Serio ^{5, 6}	Serio ¹³	Probable ¹¹	⊕OOO Muy BAJA	IMPORTANTE
Embarazos interrumpidos/abortos.							
1 C-C (67) 6 SC (51-54, 63, 64)	No es serio	Serio ¹⁴	Serio ¹⁵	No es serio	Poco probable ³	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

GPC: guía de práctica clínica

SC: serie de casos

¹ La GPC incluye resultados de revisiones sistemáticas y estudios de cohortes, algunos de gran tamaño.

² Las tasas en las revisiones incluidas en la GPC eran similares (57.5-66%). Sin embargo, las series de casos presentaban gran heterogeneidad entre sí con diferentes procedimientos y tasas de nacidos vivos muy diferentes (0-57%).

³ El riesgo de publicación es poco probable debido a la exhaustividad de la búsqueda y las siguientes actualizaciones.

⁴ Los resultados de los estudios y de la GPC están en la misma línea, con una tasa elevada de restauración ovárica.

⁵ Al ser solo un estudio no se puede analizar la posible heterogeneidad o variabilidad entre los resultados

⁶ Solo un estudio ofrecía el dato, no es valorable.

⁷ Los estudios son muy heterogéneos entre sí, a la hora de indicar los efectos adversos, muchos estudios no aportaban información.

⁸ La GPC relaciona este parámetro con una de las RS y una serie de casos. La RS no realiza metanálisis y son pocas pacientes (n=360).

⁹ Los resultados de los estudios van todos en una misma dirección.

¹⁰ Los estudios incluidos presentan una muestra elevada.

¹¹ Los estudios posteriores no recogen/estudian esta variable.

¹² Aunque la evidencia proviene de un estudio con grupo de comparación, se trata de un observacional retrospectivo.

¹³ No valorable, pocos pacientes analizados.

¹⁴ Solo un estudio presenta grupo de comparación, el resto son series de casos

¹⁵ Gran heterogeneidad entre los resultados de los estudios, valores entre 4-60% de abortos.

• **Prepuberales**

Nº estudios/ Nº pacientes	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Riesgo de publicación	Calidad de la evidencia	Importancia
Efectividad							
Nacidos vivos							
1 RS (68) 2 SC (33, 69)	Serio ¹	No es serio	No es serio	Serio ²	Poco probable ³	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Calidad de vida							
Sin estudios							CRÍTICA
Restauración de la función ovárica							
1 RS (68) 1 SC (69)	Serio ¹	No es serio	No es serio	Serio	Poco probable ³	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Inducción de la pubertad en niñas y adolescentes							
1 SC (33).	Serio ⁴	Serio ⁵	NA ⁶	Serio ⁷	Probable ⁸	⊕OOO Muy BAJA	IMPORTANTE
Seguridad							
Complicaciones y efectos adversos directamente relacionados con la intervención tanto en la extracción de tejido como en el autotrasplante a corto y largo plazo							
1 RS (68) 1 SC (69)	Serio ¹	No es serio	No es serio	Serio	Poco probable ³	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Procesos oncológicos relacionados con la reintroducción de células malignas que sobrevivan a la criopreservación y que potencialmente podrían trasplantarse nuevamente a la paciente, especialmente en pacientes con leucemia y linfoma							
Sin estudios							CRÍTICA
Nacidos vivos con anomalías congénitas después del procedimiento							
Sin estudios							CRÍTICA
Procesos oncológicos en enfermedades hormono-sensibles que se vean alteradas en el embarazo							
Sin estudios							IMPORTANTE
Embarazos interrumpidos/abortos.							
Sin estudios							IMPORTANTE

GPC: guía de práctica clínica

SC: serie de casos

¹ RS escala de calidad críticamente baja y las SC con calidad media.

² Riesgo por el tamaño muestral pequeño.

³ El riesgo de publicación es poco probable debido a la exhaustividad de la búsqueda y las siguientes actualizaciones.

⁴ El riesgo de sesgo viene dado solo por un estudio con riesgo de sesgo medio.

⁵ Se trata solo de una serie de casos sin grupo de comparación, no existe evidencia directa.

⁶ Al ser solo un estudio no se puede analizar la posible heterogeneidad o variabilidad entre los resultados.

⁸ Se trata solamente de una paciente en un estudio.

⁷ Solo un estudio ofrecía el dato, no es valorable.

Anexo E. Encuesta. Nivel de utilización del procedimiento de criopreservación de tejido ovárico y posterior autotrasplante en las diferentes CC.AA.

1. Nombre del Centro (abierto)
Localidad, Ayuntamiento y CC.AA.
Nombre y cargo de que quién cubre la encuesta (abierto)
Centro al que pertenece (insertar desplegable Códigos CCN)
2. ¿Su centro realiza el procedimiento de criopreservación y/o autotrasplante de tejido ovárico?
La criopreservación y el autotrasplante de tejido ovárico consiste en la extracción del tejido ovárico y preservarlo con la finalidad de preservar la fertilidad, volviendo a trasplantarlo en la paciente cuando esta ha superado la enfermedad. Este proceso va a requerir estrategias de oncofertilidad multidisciplinares y efectivas, con equipos altamente capacitados y experimentados, que empleen métodos de crioconservación, procesos y dispositivos de descongelación, procedimientos quirúrgicos para trasplante con los últimos avances tecnológicos.
- Sí (Sigue la encuesta con la siguiente pregunta).
- No (La encuesta ha finalizado)
3. Con respecto a la extracción de tejido ovárico:
¿Qué intervención quirúrgica se emplea?
- Laparoscópica (desplegable con: un puerto, varios puertos...etc.).
- Minilaparotomía
- Otras (abierto)
¿Cómo se extrae el tejido?
- Biopsia de la corteza ovárica
- Ovario completo
- Otro
Realizar una breve descripción del tamaño del fragmento. (abierto)
¿Dónde se realiza la intervención?
- En el centro
- Hospital de referencia
4. En relación con el procedimiento de criopreservación de tejido ovárico
¿Dónde se realiza la criopreservación?
- En el centro
- Banco de tejidos
¿Qué técnica se emplea?
- Congelación lenta
- Vitricación
- Realizar una breve descripción del protocolo que se realiza (pregunta no obligatoria)

5. En relación con el almacenamiento
¿tiene el centro autorización como banco de tejidos?
- si
- no
- Otro tipo de autorización
¿Cuál es el tiempo máximo que permanecen almacenadas las muestras?
Pregunta abierta o desplegable
6. Con respecto al autotrasplante del tejido ovárico
¿De qué forma se realiza?
- Ortotópica
- Heterotópica
- Ambas
- Realizar una breve descripción de su localización
7. En relación con el número de usuarias
¿En cuántas pacientes se realiza la criopreservación al año?
- 0-5
- 5-10
- > 10
¿En cuántas pacientes se realiza el autotrasplante al año?
- 0-5
- 5-10
- > 10
8. ¿ Para qué indicación/es se está/n usando?
- Retrasplante por motivo endocrino
- Retrasplante por fertilidad:
- Origen pérdida de fertilidad: tratamiento oncológico
- Origen pérdida de fertilidad: tratamiento no oncológico
- Otras (respuesta abierta)
9. ¿Para qué población se lleva a cabo la técnica en su centro?
(con opción de selección múltiple, una o varias)
- Mujeres adultas
- Niñas pre-púberes
- Niñas pospúberes
10. ¿Cómo es el seguimiento de estas pacientes? (hasta el restablecimiento de la función ovárica, técnicas de FIV, embarazo, seguimiento embarazo, complicaciones, posible siembra de células cancerígenas ...)
Respuesta abierta:

11. ¿Dispone de datos de resultados? (reestablecimiento de la función ovárica, núm. de embarazos, núm. de recién nacidos...)

Recuperación función endocrina SÍ/NO
Embarazo natural tras retrasplante SÍ/NO
TRA tras retrasplante SÍ/NO
Nº de pacientes
Ovocitos obtenidos
Embriones transferidos
Transferencias
Embarazos
Abortos
Recién nacidos vivos sanos
Recién nacidos con anomalías congénitas
Otros (respuesta abierta)

12. En relación con los costes,

¿Cuál es el coste global del procedimiento de criopreservación y autotrasplante de tejido ovárico por paciente? (recursos humanos, dispositivos, materiales o productos sanitarios fungibles y/o no fungibles, etc.)

Respuesta abierta:

¿Podría desglosar este coste según las diferentes etapas implicadas en el proceso?

-Extracción de tejido

-Proceso de congelación

-Almacenaje del tejido

-Autotrasplante

-Otros (transporte, seguimiento, complicaciones, etc.) (respuesta abierta)

13. ¿Considera necesario aportar alguna información o comentario que no se ha recogido en la encuesta?

Respuesta abierta

Anexo F. Artículos excluidos

Estudios excluidos (Búsqueda mayo 2022)

Estudio	Motivo exclusión
1. Choi YJ, Hong YH, Kim S, Kim SK, Lee JR, Suh CS. The Experience of Fertility Preservation in a Single Tertiary Center in Korea. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2022;13:845051. PubMed PMID: 35518927.	Las variables de resultado no cumplen los criterios de este informe, centrado en ovocitos y embriones congelados.
2. Christianson MS, Lukish DA, McCarter R, Jr., Pryor H, Lukish JR. Ovarian tissue cryopreservation in young females with cancer and its impact on ovarian follicle density. <i>J Pediatr Surg</i> . 2021;56(12):2354-9. PubMed PMID: 34172282.	Las variables de resultado no cumplen los criterios de este informe, solo recogen la densidad folicular.
3. Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. <i>Fertil Steril</i> . 2021;115(5):1102-15. PubMed PMID: 33933173.	Revisión de la experiencia personal en TTO en cinco centros europeo.
4. Fortin A, Azais H, Uzan C, Lefebvre G, Canlorbe G, Poirot C. Laparoscopic ovarian tissue harvesting and orthotopic ovarian cortex grafting for fertility preservation: less is more. <i>Fertil Steril</i> . 2019;111(2):408-10. PubMed PMID: 30691635.	Es un video-artículo de la técnica quirúrgica.
5. Goeckenjan M, Freis A, Glaß K, Schaar J, Trinkaus I, Torka S, et al. Motherhood after cancer: fertility and utilisation of fertility-preservation methods. <i>Arch Gynecol Obstet</i> . 2020;301(6):1579-88. PubMed PMID: 32377787.	Se trata de un cuestionario a pacientes.
6. Hoekman EJ, Louwe LA, Rooijers M, van der Westerlaken LAJ, Klijn NF, Pilgram GSK, et al. Ovarian tissue cryopreservation: Low usage rates and high live-birth rate after transplantation. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> . 2020;99(2):213-21. PubMed PMID: 31538662.	Ya incluido en la GPC de la ESHRE.
7. Lantsberg D, Farhi A, Zaslavsky-Paltiel I, Silverman BG, Lerner-Geva L, Orvieto R. Deliveries following fertility preservation by ovarian tissue cryopreservation without autotransplantation-what should be expected? <i>J Assist Reprod Genet</i> . 2019;36(2):335-40. PubMed PMID: 30374733.	Las variables de resultado no cumplen los criterios de este informe, tasa de partos en pacientes con CTO, pero sin TTO.
8. Lotz L, Barbosa PR, Knorr C, Hofbeck L, Hoffmann I, Beckmann MW, et al. The safety and satisfaction of ovarian tissue cryopreservation in prepubertal and adolescent girls. <i>Reprod Biomed Online</i> . 2020;40(4):547-54. PubMed PMID: 32199797.	Se trata de un cuestionario a pacientes.
9. Lotz L, Dittrich R, Hoffmann I, Beckmann MW. Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy. <i>Clin Med Insights Reprod Health</i> . 2019;13:1179558119867357. PubMed PMID: 31431803.	Revisión en la que se presenta y discute la experiencia en TTO en Alemania.
10. Mat Jin N, Ahmad SM, Mohd Faizal A, Abdul Karim AKB, Abu MA. Ovarian tissue cryopreservation in Malaysia: a case series. <i>Horm Mol Biol Clin Investig</i> . 2022. PubMed PMID: 35545610.	Serie de 4 casos que no indican que sean consecutivos.
11. Oktay K, Marin L, Bedoschi G, Pacheco F, Sugishita Y, Kawahara T, et al. Ovarian transplantation with robotic surgery and a neovascularizing human extracellular matrix scaffold: a case series in comparison to meta-analytic data. <i>Fertil Steril</i> . 2022;117(1):181-92. PubMed PMID: 34801235.	Serie de 7 casos en los que se emplea una técnica muy específica (matriz extracelular humana neovascularizada para la TTO).
12. Poirot C, Fortin A, Lacorte JM, Akakpo JP, Genestie C, Vernant JP, et al. Impact of cancer chemotherapy before ovarian cortex cryopreservation on ovarian tissue transplantation. <i>Hum Reprod</i> . 2019;34(6):1083-94. PubMed PMID: 31116405.	Ya incluido en la GPC de la ESHRE.
13. Ruan X, Cheng J, Korell M, Du J, Kong W, Lu D, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation prevents iatrogenic premature ovarian insufficiency: first 10 cases in China. <i>Climacteric</i> . 2020;23(6):574-80. PubMed PMID: 32508143.	Serie de 10 casos que no queda claro que sean consecutivos.
14. Sanada Y, Harada M, Kunitomi C, Kanatani M, Izumi G, Hirata T, et al. A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients. <i>J Obstet Gynaecol Res</i> . 2019;45(10):2021-8. PubMed PMID: 31364239.	Se trata de un cuestionario a centros que realizan esta técnica en Japón.
15. Takae S, Furuta S, Keino D, Shiraishi E, Iwahata Y, Oyama K, et al. Surgical management of unilateral oophorectomy for ovarian tissue cryopreservation in high-risk children and adolescents with varied backgrounds. <i>Pediatr Surg Int</i> . 2021;37(8):1021-9. PubMed PMID: 33855613.	El equipo investigador publica un estudio en el año 2022 que ya incluye estos pacientes y amplía la serie de casos.

Estudios excluidos (Búsqueda diciembre 2022)

Estudio	Motivo exclusión
1. Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, Yaniv I, Ash S, Stemmer SM, et al. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. <i>Human Reproduction</i> . 2016;31(4):750-62. PubMed PMID: 26848188.	Ya incluido en la revisión sistemática de Corkum et al.
2. Armstrong AG, Kimler BF, Smith BM, Woodruff TK, Pavone ME, Duncan FE. Ovarian tissue cryopreservation in young females through the Oncofertility Consortium's National Physicians Cooperative. <i>Future Oncology (London, England)</i> . 2018;14(4):363-78. PubMed PMID: 29345507.	Analiza aspectos organizativos
3. Ben-Aharon I, Abir R, Perl G, Stein J, Gilad G, Toledano H, et al. Optimizing the process of fertility preservation in pediatric female cancer patients - a multidisciplinary program. <i>BMC Cancer</i> . 2016;16:620. PubMed PMID: 27506811.	Analiza aspectos organizativos
4. Biasin E, Salvagno F, Berger M, Nesi F, Quarello P, Vassallo E, et al. Ovarian tissue cryopreservation in girls undergoing haematopoietic stem cell transplant: experience of a single centre. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2015;50(9):1206-11. PubMed PMID: 25961773.	Ya incluido en la revisión sistemática de Corkum et al.
5. Chambon F, Brugnon F, Grèze V, Grémeau AS, Pereira B, Déchelotte P, et al. Cryopreservation of ovarian tissue in pediatric patients undergoing sterilizing chemotherapy. <i>Human Fertility</i> . 2016;19(1):23-31. PubMed PMID: 27008573.	Ya incluido en la revisión sistemática de Corkum et al.
6. Detti L, Martin DC, Williams LJ. Applicability of adult techniques for ovarian preservation to childhood cancer patients. <i>Journal of Assisted Reproduction and Genetics</i> . 2012;29(9):985-95. PubMed PMID: 52124290.	Analiza aspectos del procedimiento.
7. Fabbri R, Vicenti R, Macciocca M, Pasquinelli G, Lima M, Parazza I, et al. Cryopreservation of ovarian tissue in pediatric patients. <i>Obstetrics and Gynecology International</i> . 2012;2012:910698. PubMed PMID: 22518166.	No se ajusta a las variables de resultado indicadas en nuestro protocolo.
8. Gracia CR, Chang J, Kondapalli L, Prewitt M, Carlson CA, Mattei P, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in cancer patients: successful establishment and feasibility of a multidisciplinary collaboration. <i>Journal of Assisted Reproduction and Genetics</i> . 2012;29(6):495-502. PubMed PMID: 22466745.	Ya incluido en la revisión sistemática de Corkum et al.
9. Jensen AK, Rechnitzer C, Macklon KT, Ifversen MR, Birkebæk N, Clausen N, et al. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in a large cohort of young girls: focus on pubertal development. <i>Human Reproduction</i> . 2017;32(1):154-64. PubMed PMID: 27816923.	Ya incluido en la revisión sistemática de Corkum et al.
10. Luyckx V, Scalercio S, Jadoul P, Amorim CA, Soares M, Donnez J, et al. Evaluation of cryopreserved ovarian tissue from prepubertal patients after long-term xenografting and exogenous stimulation. <i>Fertility and Sterility</i> . 2013;100(5):1350-7. PubMed PMID: 23953325.	No se ajusta a las variables de resultado indicadas en nuestro protocolo.
11. Schleedoorn MJ, van der Velden A, Braat DDM, Peek R, Fleischer K. To Freeze or Not to Freeze? An Update on Fertility Preservation In Females with Turner Syndrome. <i>Pediatric Endocrinology Reviews</i> . 2019;16(3):369-82. PubMed PMID: 30888127.	Revisión sistemática anterior a Corkum et al.
12. Terenzi M, Meazza C, Massimino M, Viganò P, Gandola L, Mangili G, et al. Female fertility preserving practices at a pediatric unit: a challenge of multiprofessional and multidisciplinary cooperation. <i>Tumori</i> . 2016;102(2):174-7. PubMed PMID: 26689666.	Analiza aspectos organizativos.
13. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. <i>Lancet Oncology</i> . 2014;15(10):1129-36. PubMed PMID: 25130994.	Analiza aspectos organizativos.

Anexo G. Recomendaciones por consenso para la CTO y el TTO para la mayor parte de las condiciones susceptibles a CTO

Enfermedad	Consideraciones para CTO y TTO	Recomendación para TTO
TUMOR OVÁRICO O ADRENAL	La CTO sólo debe llevarse a cabo después de una cuidadosa consideración, cuando otras opciones no son factibles, teniendo en cuenta que el reemplazo podría no estar disponible para la paciente en un futuro previsible debido al alto riesgo de recurrencia y el riesgo de afectación del tejido ovárico criopreservado.	Probablemente no se recomiende la TTO teniendo en cuenta el alto riesgo de afectación del tejido ovárico. La seguridad de la OTT con extirpación después del embarazo debe investigarse más a fondo.
LEUCEMIA	Lo ideal es que el tejido ovárico se recoja en el momento de la remisión completa (tras el primer régimen de quimioterapia) y que se analice mediante técnicas de detección molecular antes de la TTO. Si no se dispone de marcadores moleculares, deberían realizarse experimentos con xenoinjertos.	La OTT debe considerarse con extrema precaución teniendo en cuenta el alto riesgo de afectación de los ovarios por las células leucémicas. Se necesitan datos adicionales sobre la seguridad de la OTT.
TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Los datos son limitados en cuanto al riesgo de reintroducción de la enfermedad en pacientes tratados por tumores del SNC. El meduloblastoma y el neuroblastoma se consideran de mayor riesgo.	La OTT debe considerarse con extrema precaución. Se necesitan datos adicionales sobre la seguridad de la OTT.
LINFOMA NO-HODGKIN	La CTO/OTT puede realizarse en pacientes con linfoma no Hodgkin sin evidencia de metástasis a distancia o afectación pélvica en el momento del diagnóstico.	La OTT parece ser segura si se excluye la afectación pélvica en el momento del diagnóstico. La OTT puede considerarse después de un examen apropiado del tejido ovárico mediante histología y enfoques moleculares cuando se disponga de ellos.
LINFOMA DE HODGKIN	La CTO/OTT parece ser segura en pacientes con linfoma de Hodgkin cuando se excluye la afectación pélvica en el momento del diagnóstico.	La OTT parece ser segura si se excluye la afectación ovárica en el momento del diagnóstico. La OTT puede considerarse después de un examen apropiado del tejido ovárico mediante histología.
TUMORES CERVICALES	La afectación ovárica es rara en el momento del diagnóstico, y más frecuente en el adenocarcinoma que en el carcinoma de células escamosas.	La CTO parece ser segura en las pacientes tratadas con la estrategia de fertilidad, aunque se necesitan más datos sobre el riesgo de afectación del tejido ovárico en las pacientes después de la CTO.
OTROS TUMORES SÓLIDOS	La CTO/OTT parece ser segura en pacientes con tumores sólidos como el sarcoma, el cáncer de mama y las neoplasias gastrointestinales y colorrectales cuando se excluyen las metástasis a distancia y la afectación pélvica en el momento del diagnóstico.	La OTT parece ser segura en la enfermedad no metastásica en la OCT. La OTT puede considerarse después de un examen apropiado del tejido ovárico, utilizando la histología y los marcadores moleculares cuando estén disponibles.

Anexo H. Recomendaciones realizada por la GPC de la ESHRE

Formulación de las recomendaciones realizada por la GPC de la ESHRE.

Grupo Diana	Recomendación fuerte	Débil (o Recomendación condicional)	Recomendaciones sólo para investigación	Puntos de buenas prácticas (PBP)
PACIENTES	La mayoría de las personas que se encuentran en esta situación desearían seguir el curso de acción recomendado, y sólo una pequeña proporción no lo haría.	La mayoría de las personas que se encuentran en esta situación desearían seguir el curso de acción sugerido, pero muchas no lo harían.	La prueba de la intervención sólo debe ser considerada por pacientes y clínicos en el marco de un ensayo de investigación para el que se hayan establecido las aprobaciones y precauciones de seguridad adecuadas.	Clínicos, pacientes y responsables políticos son informados de los consejos del grupo elaborador de la guía sobre una determinada recomendación.
CLÍNICOS	La mayoría de los individuos deberían recibir la intervención ¹	Reconoce que las diferentes opciones serán apropiadas para pacientes individuales y que debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias ² .		
RESPONSABLES POLÍTICOS	La recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones	La elaboración de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de diversas partes interesadas	No aplica	

Fuente: GPC ESHRE (1).

¹ La adhesión a esta recomendación según la directriz podría utilizarse como criterio de calidad o indicador de rendimiento. No es probable que se necesiten ayudas formales a la decisión para ayudar a los individuos a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.

² Las ayudas para la toma de decisiones pueden ser útiles para ayudar a los individuos a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.

Anexo I. Estudios en marcha

Página de localización	Estado y fecha de inicio y finalización	Tipo de estudio y diseño /financiación	Número de pacientes	Objetivos Variables de resultado	Grupo de intervención/ comparador	Principales criterios de inclusión/exclusión
https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1050220005 Japón	Estado Reclutando. Inicio: Abril, 2022 Finaliza: No indicado	Tipo de estudio Ensayo clínico <ul style="list-style-type: none"> • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Consejo de revisión institucional, Hospital General de Osaka. Japón.	100	Objetivos CTO como PF tras el tratamiento del cáncer infantil seguido de observación a largo plazo tras el almacenamiento. Variables: Tasa de realización de trasplantes ováricos autólogos entre pacientes sometidas a CTO.	Intervención: CTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de cáncer infantil o enfermedad que requiera trasplante de células madre hematopoyéticas. • Sin quimioterapia ni radioterapia previas, o con tratamientos previos que afecten mínimamente a la función ovárica. • Se prevén tratamientos oncológicos que previsiblemente causarán disfunción ovárica en un alto porcentaje. • No es elegible para otros tratamientos de preservación de la fertilidad. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltración tumoral clara o metástasis en el ovario. • Disfunción ovárica grave en el momento de la CTO debido a tratamientos oncológicos, etc. • Ausencia de útero debido a resección tumoral, etc., o se preverá disfunción uterina grave debido a tratamientos oncológicos. • Se observa o se esperará un deterioro neurocognitivo grave después de los tratamientos contra el cáncer.
http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=129342 China	Sin acceso a la información.	Tipo de estudio Ensayo clínico <ul style="list-style-type: none"> • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). 	200	Objetivos Preservación de la fertilidad por CTO y TTO en pacientes jóvenes con cáncer. Variables: Sin acceso a la información.	Intervención: CTO. Comparador: Sin comparación.	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Edad <40 años, la función de reserva ovárica es buena (según el nivel hormonal y la detección ecográfica). • No han dado a luz, tienen el deseo de preservar la fertilidad ovárica. • Tumor maligno en estadio I-II: como cáncer de mama, leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio y cáncer de vulva, necesidad de radioterapia y quimioterapia o puede afectar a la función ovárica de las pacientes con tumor maligno. • No afectación ovárica. • Mantener el seguimiento. • El pronóstico de la enfermedad primaria es bueno. • La cirugía laparoscópica puede tolerarse, al menos 3 días desde el inicio de la quimiorradioterapia. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor maligno que afecte al ovario y no se pueda obtener tejido ovárico normal. • VIH, hepatitis vírica, sífilis y otras enfermedades infecciosas. • Pacientes sin útero: resección congénita o quirúrgica. • Pacientes con cáncer de ovario. • El examen preoperatorio reveló una disminución de la función ovárica. • Pacientes con contraindicaciones para la cirugía o la anestesia detectadas mediante análisis preoperatorio de sangre, función de coagulación, examen bioquímico, etc.

Página de localización	Estado y fecha de inicio y finalización	Tipo de estudio y diseño /financiación	Número de pacientes	Objetivos Variables de resultado	Grupo de intervención/comparador	Principales criterios de inclusión/exclusión
http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=129337 China	Sin acceso a la información.	Tipo de estudio Ensayo clínico <ul style="list-style-type: none"> • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). 	100	Objetivos Estudio clínico prospectivo de criopreservación de ovocitos y/o CTO en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial. Variables: Sin acceso a la información.	Intervención: CTO. Comparador: Sin comparación.	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Fuerte deseo de preservar la función endocrina ovárica. • Cáncer de mama de riesgo bajo a moderado, con expectativa de supervivencia a largo plazo. • Edad < 40 años. • Alta probabilidad de deterioro de la función ovárica debido a un tratamiento posterior, y dicho tratamiento no se ha realizado aún. • Tolerabilidad a la cirugía laparoscópica. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor afectaba al ovario o tenía un alto riesgo de metástasis ováricas, y el pronóstico clínico era malo. • Alto riesgo de recurrencia. • Número de ganglios linfáticos positivos mayor o igual a 4 2. 1-3 ganglios linfáticos positivos con cáncer de mama HER2 positivo o triple negativo. • Pacientes con enfermedades infecciosas (VIH, sífilis, hepatitis, etc.). • Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo o triple negativo. • Pacientes con contraindicación quirúrgica o anestésica. • Pacientes con trastornos mentales o antecedentes familiares claros de enfermedades mentales. • Tumores o síndromes patológicos familiares o hereditarios graves (mutaciones genéticas BRCA1/2, P53, etc.
http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=129313 China	Sin acceso a la información.	Tipo de estudio Ensayo clínico <ul style="list-style-type: none"> • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). 	100	Objetivos Estudio clínico prospectivo de la criopreservación de ovocitos y/o tejido ovárico en pacientes con endometriosis. Variables: Sin acceso a la información.	Intervención: CTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Edad < a 40 años. • Necesidad imperiosa de preservación de la función endocrina ovárica. • Sospecha de endometriosis y al menos un quiste de 4 cm de diámetro. • Con función de reserva ovárica norma. • Capaz de tolerar la cirugía laparoscópica. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con enfermedades infecciosas (VIH, sífilis, hepatitis, etc.); 2. Pacientes con contraindicación quirúrgica o anestésica; 3. Pacientes con trastornos mentales o antecedentes familiares de enfermedades mentales.

Página de localización	Estado y fecha de inicio y finalización	Tipo de estudio y diseño /financiación	Número de pacientes	Objetivos Variables de resultado	Grupo de intervención/comparador	Principales criterios de inclusión/exclusión
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04948658 EE. UU.	Estado Reclutando. Inicio: septiembre, 2021 Finaliza: julio 2030	Tipo de estudio Observacional. Financiación Centro Clínico de los Institutos Nacionales de Salud. Maryland. EE. UU.	100	Objetivos Congelación del tejido gonadal para la PF en individuos con riesgo de disfunción ovárica e IOP. Variabes de resultado: <ul style="list-style-type: none"> • Función ovárica: comparación de niveles hormonales como AMH, FSH, LH y estradiol. • Secuenciación de ARN de una sola célula/núcleo en tejido fresco en comparación con tejido congelado y descongelado. • Evaluación inicial del número y calidad de los folículos antes y después de la criopreservación. 	Intervención: CTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con síndrome de Turner y galactosemia antes de la menarquia de 4 años a 12 años que no han demostrado signos de insuficiencia ovárica prematura (una FSH>25 UI/L) cuyas familias buscan almacenar tejido ovárico para su posible uso futuro. • Niños y adolescentes que tienen síndrome de Turner y se someten a gonadectomía profiláctica. • Mujeres adolescentes hasta los 21 años de edad, que han sufrido la menarquia y posteriormente son diagnosticadas con IOP y su último período menstrual ocurrió dentro de los 2 años de la presentación. • Adolescentes que tienen una reserva ovárica disminuida que responden mal a la estimulación ovárica para la congelación de óvulos. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Mujeres mayores de 7 años con afecciones psicológicas, psiquiátricas o de otro tipo que impidan dar su consentimiento o asentimiento plenamente informado. • Las mujeres con un tumor de masa pélvica observado en la ecografía preoperatoria, se someterán a la atención habitual para la afección subyacente y no se someterán a ooforectomía para la CTO. • Mujeres cuya condición médica subyacente aumenta significativamente su riesgo de complicaciones de la anestesia y la cirugía. • Mujeres con IOP debido a quimioterapia o radioterapia. • Embarazo o lactancia.
https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045298 Japón	Estado Reclutando. Inicio: Abril, 2020 Finaliza: Sin indicar	Tipo de estudio Ensayo clínico <ul style="list-style-type: none"> • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Mie, hospital de la Universidad de Mie. Japón.	70	Objetivos Evaluar el tratamiento de preservación de la fertilidad mediante la CTO y el TTO para pacientes sobre la premisa de un tratamiento que probablemente suprima la función gonadal. Variabes: Tasa de natalidad en la población de autotrasplante de tejido ovárico crioconservado.	Intervención: CTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Niñas y mujeres de 3 a 45 años. • Condiciones: <ol style="list-style-type: none"> 1. Neoplasia maligna hematopoyética (linfoma de Hodgkin, etc.) 2. Cáncer de cuello uterino (carcinoma de células escamosas) 3. Cáncer de mama 4. Cáncer raro distinto de la neoplasia maligna hematopoyética 5. Enfermedades hematológicas que requieren trasplante de células hematopoyéticas (anemia aplásica, etc.) o enfermedades autoinmunes. Criterios de exclusión: <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes con una alta probabilidad de metástasis de la enfermedad original al ovario 2) Pacientes con infecciones evidentes 3) Pacientes con complicaciones graves incontrolables 4) Pacientes cuyo médico juzga que este estudio no es apropiado para participar.

Página de localización	Estado y fecha de inicio y finalización	Tipo de estudio y diseño /financiación	Número de pacientes	Objetivos Variables de resultado	Grupo de intervención/comparador	Principales criterios de inclusión/exclusión
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03381300 Países Bajos	Estado Activo, no reclutando. Inicio: Enero 2018 Última actualización: Mayo 2022 Fecha Finalización primaria: Estimada: Diciembre 2022. Finaliza: Noviembre 2071	Tipo de estudio <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). • Propósito principal: Tratamiento Financiación Centro Médico de la Universidad de Radboud. Países bajos.	106	Objetivos: Investigar la tasa de nacidos vivos en mujeres con síndrome de Turner después de CTO en la infancia seguida de autotrasplante en la edad adulta. Variables de resultado principales: <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de nacidos vivos (Marco de tiempo: hasta 3 años después del autotrasplante de tejido cortical ovárico criopreservado-descongelado, y hasta 45 años después de la criopreservación del tejido ovárico). • Número de folículos primordiales (próximos) (Marco de tiempo: dentro de 1 mes después de la criopreservación del tejido ovárico). 	Intervención: <ul style="list-style-type: none"> • CTO. • Ooforectomía unilateral laparoscópica seguida de criopreservación del tejido de la corteza ovárica. Comparador: Cohorte única.	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Niñas y mujeres jóvenes con variantes clásicas de Turner monosomía 45X) o Turner (por ejemplo, mosaicismo 45X / 46XX, mosaicismo de anillo X, isocromosoma X). • De 2 a 18 años, que completaron la fase de trabajo diagnóstico del ST, incluido el cribado cardíaco de rutina, cuyo acuerdo para participar en este estudio ha sido firmado por los padres (niñas de 2 a 11 años), cuyo acuerdo para participar en este estudio ha sido firmado por la paciente y sus padres (niñas de 12 a 17 años), cuyo acuerdo para participar en este estudio ha sido firmado por el paciente (adolescentes de 18 años). Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Contraindicaciones para la ooforectomía unilateral laparoscópica bajo anestesia general (p. ej., comorbilidad cardiovascular grave y/o IMC >40 kg/m²). • Contraindicaciones para la criopreservación (es decir, infección activa por VIH, hepatitis B o hepatitis C).
https://trial_search.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035514 China	Estado: Reclutando. Última actualización: 12 julio 2021 Fecha Finalización: Estimada: 31 diciembre 2022.	Tipo de estudio <ul style="list-style-type: none"> • Estudio prospectivo multicéntrico. Estudio intervencionista Paralelo. <i>Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University</i>	Grupo 1: N=75 Grupo 2: N=75 Grupo 3: N=75	Objetivos: Realizar un estudio prospectivo multicéntrico de la criopreservación ovárica para la protección de la función endocrina reproductiva en pacientes con cáncer de cérvix. Variables de resultado principales: Protección de la función endocrina reproductiva.	Intervención: CTO. Grupo 1: trasplante de peritoneo. Grupo 2: Suspensión ovárica. Grupo 3: trasplante de pared abdominal.	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Edad 18-40 años; • El cáncer de cuello uterino necesita radioterapia y / o quimioterapia; • No menos de 3 días antes de la radioterapia y / o quimioterapia. • El paciente o tutor quiere preservar la fertilidad. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Ovarios involucrados con tumor. • Pacientes con enfermedad tiroidea, reumatoide, reumatoide, síndrome de Sjogren y otras enfermedades autoinmunes. • La paciente no pudo tolerar la cirugía ovárica.

Página de localización	Estado y fecha de inicio y finalización	Tipo de estudio y diseño /financiación	Número de pacientes	Objetivos Variables de resultado	Grupo de intervención/ comparador	Principales criterios de inclusión/exclusión
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02846064 Francia	Estado Reclutando. Inicio: Octubre 2013 Última actualización: Enero 2021 Fecha Finalización: Estimada: octubre 2022	Tipo de estudio Ensayo clínico* Centro Hospitalario Universitario Besancon. Francia.	50	Objetivos: Recopilar datos sobre la eficiencia del injerto en términos de restauración de la función ovárica y nacidos vivos. Variables de resultado principales: Restauración de la función ovárica mediante el uso de autoinjerto (Marco de tiempo: 2 años). • Número de nacidos vivos después del autoinjerto de tejido ovárico (Marco de tiempo: 5 años). • Número de complicaciones que podrían resultar de una cirugía con anestesia o dependiendo de la calidad del injerto (Marco de tiempo: 5 años)-. • Número de recuperación del injerto (Plazo: 5 años). • Número de desarrollo de enfermedades residuales (Plazo: 5 años).	Intervención: • TTO Autoinjerto de tejido ovárico criopreservado Trasplante ortotópico. Comparador: Brazo único.	Criterios de inclusión: • Pacientes que se sometieron a CTO. • IOP. • Pacientes curados de su enfermedad primaria. • Mujeres entre 18 y 43 años de edad. • Pacientes que ya se han beneficiado del autoinjerto de tejido ovárico. Criterios de exclusión: • Pacientes bajo tutela. • Pacientes bajo tutela judicial. • Pacientes bajo custodia..
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03674164 Canadá	Estado Aún sin reclutar Inicio: Septiembre 2018 Finaliza: Diciembre 2023	Tipo de estudio Ensayo clínico • Asignación: N/A • -Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Hospital St. Justine. Canadá.	250	Objetivos Obtener tejido ovárico de pacientes sometidos a tratamientos gonadotóxicos o cirugía de ablación gonadal. A los participantes se les ofrecerá preservar (congelar) y usar tejido ovárico con el propósito de concebir en el futuro. Variables: Medir la tasa de fertilidad de la criopreservación y el injerto por vitrificación del tejido ovárico.	Intervención: CTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: • Mujeres, > 2 meses y < 18 años de edad. • Cirugía, quimioterapia, tratamiento farmacológico y/o radiación para el tratamiento o la prevención de una afección médica o neoplasia maligna que se espera que resulte en la pérdida permanente y completa de la función ovárica posterior. • Afección médica o neoplasia maligna que requiere la extirpación total o parcial de uno o ambos ovarios. • Paciente puede tener enfermedad recién diagnosticada o recurrente. • Si la paciente ya ha almacenado tejido ovárico criopreservado en un estado congelado antes de someterse a tratamientos contra el cáncer (cirugía, quimioterapia o radiación) será elegible para la inscripción con consentimiento informado. • Paciente no elegible para la preservación estándar de la fertilidad. Criterios de exclusión: • Mujeres con afecciones psicológicas, psiquiátricas o de otro tipo que impidan dar su consentimiento plenamente informado. • Mujeres cuya condición médica subyacente aumenta significativamente su riesgo de complicaciones de la anestesia y la cirugía. • Mujeres a las que la intervención de investigación puede disminuir la supervivencia o la respuesta al tratamiento a la enfermedad subyacente. • AMH (hormona antimülleriana) <0,016 ng/dl • Pacientes elegibles para un procedimiento estándar de preservación de la fertilidad.

Página de localización	Estado y fecha de inicio y finalización	Tipo de estudio y diseño /financiación	Número de pacientes	Objetivos Variables de resultado	Grupo de intervención/comparador	Principales criterios de inclusión/exclusión
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03381300 Países Bajos	Estado Activo. No reclutando. Inicio: Enero, 2018 Finalización: Noviembre 2021	Tipo de estudio Ensayo clínico <ul style="list-style-type: none"> • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Centro Médico de la Universidad de Radboud. Países Bajos.	106	Objetivos Investigar la tasa de nacidos vivos en mujeres con síndrome de Turner (ST) después de la CTO en la infancia seguida de autotrasplante en la edad adulta. Variabes: <ul style="list-style-type: none"> • Nacidos vivos después del autotrasplante de tejido cortical ovárico criopreservado-descongelado. • Número de folículos primordiales que se encuentran en el tejido ovárico. 	Intervención: CTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión <ul style="list-style-type: none"> • Niñas y mujeres jóvenes con variantes clásicas de Turner o Turner. • De 2 a 18 años que completaron la fase de trabajo diagnóstico del ST, incluido el cribado cardíaco de rutina, cuyo acuerdo para participar en este estudio ha sido firmado por los padres (niñas de 2 a 11 años), cuyo acuerdo para participar en este estudio ha sido firmado por la paciente y sus padres (niñas de 12 a 17 años). Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Contraindicaciones para la ooforectomía unilateral laparoscópica bajo anestesia general (p. ej., comorbilidad cardiovascular grave y/o IMC >40 kg/m2). • Contraindicaciones para la criopreservación (es decir, infección activa por VIH, hepatitis B o hepatitis C).
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05299710 EE. UU.	Estado Reclutando. Inicio: Mayo 2018. Finalización: Enero 2035.	Tipo de estudio Observacional (registro de pacientes) <ul style="list-style-type: none"> • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago. EE. UU.	250	Objetivos Eliminar de forma segura el tejido ovárico en pacientes pediátricos prepuberales, que están en riesgo de infertilidad de su tratamiento médico, para congelarlos para futuras restauraciones de la fertilidad y la función hormonal. Variabes: <ul style="list-style-type: none"> • Función ovárica y frecuencia de la menstruación. 	Intervención: CTO. Comparador: Sin comparación.	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes prepuberales. • Con indicación de cirugía, quimioterapia o radioterapia inminentes que tengan implicaciones en la fertilidad futura y el potencial hormonal reproductivo. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes sin terapias oncológicas anticipadas • Pacientes post-puberales. • Pacientes embarazadas. • Pacientes con un solo ovario. • Pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones perioperatorias. • Pacientes incapaces de dar su consentimiento / asentimiento (es decir, problemas psiquiátricos significativos / retraso cognitivo).

Página de localización	Estado y fecha de inicio y finalización	Tipo de estudio y diseño /financiación	Número de pacientes	Objetivos Variables de resultado	Grupo de intervención/ comparador	Principales criterios de inclusión/exclusión
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05309746 EE. UU.	Estado Reclutando. Inicio: Noviembre 2017. Finalización: Enero 2035.	Tipo de estudio Observacional (registro de pacientes) <ul style="list-style-type: none"> • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago. EE. UU.	250	Objetivos Eliminar de forma segura el tejido ovárico en pacientes pospuberales, que están en riesgo de infertilidad de su tratamiento médico, para congelarlos para la restauración futura de la fertilidad y la función hormonal. Variabes: Función ovárica y frecuencia de la menstruación.	Intervención: CTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes prepuberales. • Con indicación de cirugía, quimioterapia o radioterapia inminentes que tengan implicaciones en la fertilidad futura y el potencial hormonal reproductivo. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes sin terapias oncológicas anticipadas • Pacientes embarazadas. • Pacientes embarazadas. • Pacientes con un solo ovario. • Pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones perioperatorias.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02646384 EE. UU.	Estado Activo no reclutando Inicio: Enero 2016. Finalización: Enero 2025.	Tipo de estudio Ensayo clínico <ul style="list-style-type: none"> • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Mayo Clinic en Rochester, Minnesota. EE. UU.	100	Objetivos Determinar la tasa de embarazo y nacidos vivos después del trasplante de tejido ovárico criopreservado. Variabes: Tasas de embarazo y nacidos vivos.	Intervención: CTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes femeninas de 0-17 años. • Cumplir al menos una de las tres condiciones siguientes: diagnóstico de una afección médica que pueda disminuir o pérdida completa de la función ovárica posterior (por ejemplo, síndrome de Turner) O diagnóstico que creará una necesidad de cirugía, quimioterapia, tratamiento farmacológico y / o radiación para el tratamiento o la prevención de la afección (por ejemplo, nefritis lúpica) o neoplasia maligna y se espera que resulte en una disminución permanente o pérdida completa de la función ovárica posterior. • Afección médica o neoplasia maligna que requiere la extirpación total o parcial de uno o ambos ovarios. Las niñas con tumores de ovario o de células germinales que requieran extirpación de todo o parte de uno o ambos ovarios también serán elegibles para su inclusión en el estudio. • Enfermedad recién diagnosticada o recurrente que afecta la fertilidad. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Niñas con afecciones psicológicas, psiquiátricas o de otro tipo que impidan dar su consentimiento plenamente informado. • Niñas cuya condición médica subyacente aumenta significativamente su riesgo de complicaciones de la anestesia y la cirugía. • No se seleccionarán sujetos con enfermedad extensa cuya terapia sea considerada paliativa por el oncólogo médico. • Pacientes con sospecha de disminución severa de la reserva ovárica, como un nivel de hormona foliculoestimulante (FSH) de > 15.

Página de localización	Estado y fecha de inicio y finalización	Tipo de estudio y diseño /financiación	Número de pacientes	Objetivos Variables de resultado	Grupo de intervención/comparador	Principales criterios de inclusión/exclusión
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02830061 EE. UU.	Estado Completado Inicio: Julio 2016. Finalización: Septiembre 2018	Tipo de estudio Entrevistas individuales semiestructuradas durante 30-60 minutos utilizando un programa de entrevistas desarrollado a partir de un marco de análisis fenomenológico interpretativo. Financiación Mayo Clinic en Rochester, Minnesota. EE. UU.	12	Objetivos Analizar las experiencias de adolescentes y pacientes jóvenes a quienes se les ha ofrecido la CTO antes del tratamiento del cáncer como resultado de su cáncer y / o tratamiento contra el cáncer, lo que los pone en riesgo moderado a alto de insuficiencia ovárica prematura.	Intervención: <ul style="list-style-type: none"> • CTO. • Entrevista Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Edad 11-25 en el momento del procedimiento y edad >13 en el momento de la entrevista. Debido a la corta cantidad de tiempo que CTO ha estado disponible, no habrá límite de tiempo sobre cuánto tiempo hace que se llevó a cabo el procedimiento. • Diagnóstico de cáncer que conlleva un riesgo moderado-alto de insuficiencia ovárica prematura como resultado del cáncer y / o tratamiento. Se les ha ofrecido la criopreservación ovárica por el servicio de criopreservación ovárica (se incluirá a las participantes hayan aceptado o no el procedimiento). Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Menores de 11 años o mayores de 25 años en el momento del procedimiento. • Menores de 13 años en el momento de la entrevista. • Recibió un diagnóstico terminal. • Con discapacidades de aprendizaje significativas (se buscará orientación sobre esto del oncólogo consultor como parte de su aprobación).
https://center6.umin.ac.jp/cgi-bin/open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019560 Japón	Estado Reclutando Inicio: Abril 2015. Finalización: No indicado	Tipo de estudio Ensayo clínico <ul style="list-style-type: none"> • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Facultad de Medicina de la Universidad Jikei. Japón.	50	Objetivos CTO y TTO para pacientes preocupadas por la insuficiencia ovárica por cáncer de mama, linfoma no Hodgkin, sarcoma, anemia aplásica, lupus eritematoso sistémico, artritis y otras enfermedades requieren agentes alquilantes o radioterapia. Variables: <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de crecimiento del folículo por autotrasplante de tejido ovárico descongelado • Tasa de embarazo por autotrasplante de tejido ovárico descongelado. 	Intervención: CTO. Entrevista Comparador: Sin comparación	Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Las pacientes deben: <ol style="list-style-type: none"> 1. cumplir con los criterios de enfermedad y edad (<20 <años y > 40 años). 2. haber dado su consentimiento para el estudio por escrito y obtener otro consentimiento por escrito del médico que trata su enfermedad primaria en el momento del autotrasplante 3. estar de acuerdo en ser contactado en cualquier momento desde el hospital. Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Se excluye a una paciente de la crioconservación si: <ol style="list-style-type: none"> 1. el médico que trata su enfermedad primaria ha decidido que este estudio no es adecuado para ella. 2. este estudio tiene inquietudes acerca de retrasar el tratamiento de su enfermedad primaria. • Se excluye a una paciente del autotrasplante si: <ol style="list-style-type: none"> 1. ha superado la edad reproductiva. 2. tiene una complicación grave.

Página de localización	Estado y fecha de inicio y finalización	Tipo de estudio y diseño /financiación	Número de pacientes	Objetivos Variables de resultado	Grupo de intervención/ comparador	Principales criterios de inclusión/exclusión
https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016238 Japón	Estado Reclutando Inicio: Mayo 2014. Finalización: No indicado	Tipo de estudio Ensayo clínico <ul style="list-style-type: none"> • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Nagoya. Japón.	50	Objetivos Autotrasplante y cultivo de tejido ovárico criopreservado en pacientes con cáncer o enfermedades inmunológicas para preservar la fertilidad. Cáncer de mama, leucemia, linfoma maligno (Hodgkin y no Hodgkin), otras enfermedades hematopoyéticas (anemia hipoplásica, síndrome mielodisplásico, mieloma), sarcoma, lupus eritematoso sistémico, artritis reumática y otras enfermedades que requieran agentes alquilantes o radioterapia. Variables: Fertilidad por autotrasplante de tejido ovárico crioconservado.	Intervención: CTO. Entrevista Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Las pacientes deben cumplir con todo lo siguiente: <ol style="list-style-type: none"> 1. cumple con los criterios de enfermedad y edad (>18 años y <45 años). • En cuanto al autotrasplante, debe tener 50 años o menos y debe tener un consentimiento firmado por el médico que trata la enfermedad primaria. • Deberá realizar una visita anual a la clínica durante el período que requiera la criopreservación. Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Criterios de exclusión para la criopreservación: <ol style="list-style-type: none"> 1. tiene una complicación grave. 2. si este estudio retrasará el tratamiento de la enfermedad primaria. 3. otras situaciones en las que el médico que trata la enfermedad primaria decide que el paciente no es apto para este estudio. • Criterios de exclusión para autotrasplante: <ol style="list-style-type: none"> 1. tiene una complicación grave. 2. incapacidad para juzgar o no puede confirmar sus deseos 3. si el autotrasplante es un riesgo para el paciente.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180827 Suiza	Estado Reclutando. Inicio: Junio 2015. Finalización: Enero 2100	Tipo de estudio Ensayo clínico <ul style="list-style-type: none"> -Asignación: N/A -Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. -Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Hospital Universitario, Ginebra. Suiza.	100	Objetivos Criopreservar tejido ovárico de paciente pre o peripuberal que vaya a recibir tratamiento oncológico altamente gonadotóxico. Variables: Incidencia de complicaciones relacionadas con la biopsia ovárica.	Intervención: Biopsia de tejido ovárico para CTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Paciente pediátrico pre o peripuberal de 2 meses o más • Paciente que presenta alto riesgo de infertilidad debido a tratamientos gonadotóxicos (es decir, dosis altas de agentes alquilantes, irradiación ovárica, irradiación corporal total) • Consenso del equipo multidisciplinario a favor de la propuesta de CTO. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Paciente menor de 2 meses. • Rechazo del paciente y/o sus padres. • Tratamientos que no son altamente gonadotóxicos.

Página de localización	Estado y fecha de inicio y finalización	Tipo de estudio y diseño /financiación	Número de pacientes	Objetivos Variables de resultado	Grupo de intervención/comparador	Principales criterios de inclusión/exclusión
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02900625 Francia	Estado Completado. Inicio: Mayo 2013. Finalización: Mayo 2020	Tipo de estudio Observación <ul style="list-style-type: none"> Asignación: N/A Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Hospital Universitario, Lille, Hospital Central, Nancy, Francia Hospital Universitario, Rouen, Hospital Poissy-Saint Germain, Francia.	240	Objetivo Validar técnicas que han sido previamente codificadas con diferentes poblaciones de células leucémicas que puedan ser caracterizadas. implementar procedimientos para la calificación oncológica de injertos en casos de patología maligna y considerar las recomendaciones para el uso de este tejido ovárico criopreservado mediante la técnica de autoinjerto para estas indicaciones. Variables: <ul style="list-style-type: none"> Número de células leucémicas en la corteza ovárica. Número de células leucémicas expresadas en función del número total de células vivas analizadas citometría de flujo multicolor. 	Intervención: <ul style="list-style-type: none"> CTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> Pacientes que han criopreservado su tejido ovárico Pacientes con insuficiencia ovárica prematura Paciente de 18 a 43 años para la restauración de la función ovárica. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> Pacientes menores de 18 años. Pacientes mayores de 43 años. Pacientes que se niegan a ser incluidos. Pacientes (adultos) bajo tutela, los curadores y salvaguardan la justicia.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02659592 Israel	Estado Completado. Inicio: Enero 2004. Finaliza: Diciembre 2015	Tipo de estudio <ul style="list-style-type: none"> Ensayo clínico. Asignación: N/A Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Centro Médico Sheba, Israel.	20	Objetivos Analizar tasas de fertilidad en sobrevivientes de cáncer que se sometieron a CTO y TTO con el objetivo de concebir. Variables: <ul style="list-style-type: none"> Tasas de embarazo. Tasas de nacidos vivos. Tasa de recurrencia de la menstruación. 	Intervención: <ul style="list-style-type: none"> CTO y TTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> Edad: 20-40 años. Pacientes infértiles que almacenaron tejido ovárico para preservar la fertilidad antes de esterilizar potencialmente los tratamientos contra el cáncer. Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad activa, pacientes fértiles después del tratamiento del cáncer.

Página de localización	Estado y fecha de inicio y finalización	Tipo de estudio y diseño /financiación	Número de pacientes	Objetivos Variables de resultado	Grupo de intervención/comparador	Principales criterios de inclusión/exclusión
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01558544 EE. UU.	Estado Reclutando. Inicio: Marzo 2012. Finalización: Diciembre 2024	Tipo de estudio <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico. • Asignación: N/A • Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo. • Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta). Financiación Colegio Médico Weill de la Universidad de Cornell. EE. UU.	100	Objetivos Contribuir al desarrollo de tecnologías de congelación-descongelación del tejido ovárico y maduración in vitro de óvulos inmaduros de tal manera que una persona en riesgo de insuficiencia ovárica prematura pueda concebir un hijo genéticamente relacionado. Variabes: <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas hormonales para evaluar la función ovárica Supervivencia de tejido sometido a: criopreservación, descongelación y maduración de óvulos inmaduros.	Intervención: -CTO y TTO. Comparador: Sin comparación	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Mujeres de 0 a 45 años de edad que son premenopáusicas • Plan de tratamiento que probablemente resultará en menopausia prematura o IOP: tratamiento del cáncer con irradiación pélvica abdominal y/o quimioterapia de dosis alta; cirugía que requiere extirpación de ovarios por afección médica o enfermedad, por ejemplo, ooforectomía profiláctica en pacientes con BRCA. • La paciente no puede o no quiere perseguir la preservación de la fertilidad congelando ovocitos o embriones. • El tratamiento previo para el cáncer es aceptable si la paciente todavía tiene función ovárica. • La paciente está medicamente estable como para someterse a una cirugía (autorizado para anestesia). Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que no cumplen con los criterios anteriores. • Pacientes que no han recibido autorización médica de sus médicos para someterse a cirugía. • Pacientes que ya experimentan la menopausia

CTO: criopreservación del tejido ovárico; TTO: trasplante de tejido ovárico; PF: preservación de la fertilidad; IOP: insuficiencia ovárica prematura; ST: síndrome de Turner.

*Ensayo que ya ha publicado los resultados preliminares: Pretalli JB, Frontczak Franck S, Pazart L, Roux C, Amiot C. *Development of Ovarian Tissue Autograft to Restore Ovarian Function: Protocol for a French Multicenter Cohort Study.* JMIR Res Protoc. 2019;8(9):e12944

