Guías clínicas para el

CUIDADO GINECOLÓGICO DE LA PACIENTE RECEPTORA DE UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

GETH

Guías Clínicas para el
CUIDADO GINECOLÓGICO DE LA PACIENTE RECEPTORA DE UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Con la colaboración de:

Fundación Josep Carreras
CONTRA LA LEUCEMIA

Primera edición

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Secretaría Científica de GETH
c/ Aravaca Nº 12 1ºB
28040 Madrid
secretaria@geth.es
Tel. (34) 91 319 57 80

© de la información: los autores
© de la edición: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular

Diseño, Composición y Maquetación:
Treelogy Medical Marketing S.L. (2019)

Impreso en España / Printed in Spain
ISBN: 978-84-09-12311-7
Depósito Legal: M-21147-2019

COORDINADORAS DE LA GUÍA

Dra. Cristina Centeno Mediavilla
Médico Especialista y Doctor en Ginecología y Obstetricia, Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia, Servicio de Ginecología. Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona).

Dra. Lourdes Vázquez López
Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Doctor en Medicina. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

AUTORES Y COLABORADORES DE LA GUÍA

Dra. Silvia Cabrera Díaz
Médico Especialista en Ginecología Oncológica, MD, PhD. Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona).

Dr. Justo Callejo Olmos
Hasta 2015, Jefe Clínico del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Sant Joan de Deu (Barcelona) y Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Barcelona.

Dr. Rafael de la Cámara de Llanza
Médico Especialista en Hematología. Hospital de la Princesa (Madrid).

Dr. Ildefonso Espigado Tocino
Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla). Profesor Asociado de la Universidad de Sevilla.

Dr. José María Gris Martínez
Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología, Doctor en Medicina y Cirugía. Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona). Profesor Asociado en la Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

Dr. Javier López Jiménez
Médico Especialista en Hematología (Jefe de Servicio), Hospital Ramón y Cajal (Madrid). Profesor Asociado de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares.

Dra. Rocío Luna Guibourg
Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

Dra. Montserrat Rovira Tarrats
Jefe de Sección de Trasplante Hematopoyético, Profesor Asociado de Hematología. Hospital Clínic (Barcelona).

Dr. Juan Carlos Vallejo Llamas
Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Doctor en Medicina y Cirugía. Hospital Universitario Donostia.

REVISOR DE LA GUÍA

Dr. Enric Carreras Pons
Doctor en Medicina y Cirugía, Fundación Internacional Josep Carreras.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

AMH: hormona antimulleriana

CIN: neoplasia intraepitelial cervical

DE: desviación estándar

DEXA: densitometría ósea

DMO: densidad mineral ósea

EICR: enfermedad injerto contra receptor

EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica

FOP: fallo ovárico prematuro

FSH: hormona foliculoestimulante

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

HSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado

HT: hormonoterapia

IOP: insuficiencia ovárica primaria

MPL: monofosforil lípido A

NIH: *National Institutes of Health*

OM: osteonecrosis de mandíbula

ONT: Organización Nacional del Trasplante

RRSS: relaciones sexuales

SERM: modulador selectivo de los receptores de estrógenos

SIL: lesión escamosa intraepitelial

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

TBI: irradiación corporal total

THS: tratamiento hormonal sustitutivo

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

VPH: virus del papiloma humano

ÍNDICE

PRÓLOGO 6

INTRODUCCIÓN 7

1. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR GENITAL 8
Dres. Cristina Centeno Mediavilla, Juan Carlos Vallejo Llamas y Montserrat Rovira Tarrats.

1.1. Introducción. 8
1.2. Incidencia y factores de riesgo. 8
1.3. Clínica. 9
1.4. Diagnóstico. 10
1.5. Clasificación de la gravedad de la EICR 11
1.6. Diagnóstico diferencial 12
1.7. Tratamiento de la EICR genital femenina 12
1.8. Salud sexual. 15

2. MANEJO DE LAS LESIONES POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO 17
Dras. Rocío Luna Guibourg, Silvia Cabrera Díaz, Cristina Centeno Mediavilla y Lourdes Vázquez López.

2.1. Introducción. 17
2.2. Fisiopatología 17
2.3. Diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las lesiones cervicales 17
2.4. Prevención 19

3. FALLO OVÁRICO PREMATURO 21
Dres. José María Gris Martínez, Justo Callejo Olmos y Cristina Centeno Mediavilla.

3.1. Definición. 21
3.2. Fisiopatología 21
3.3. Incidencia FOP tras TPH y factores de riesgo 23
3.4. Clínica 23
3.5. Evaluación–diagnóstico 24
3.6. Tratamiento, vigilancia e implicaciones a largo plazo 24
3.7. Osteoporosis 25

4. TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD 29
Dres. José María Gris Martínez, Justo Callejo Olmos y Cristina Centeno Mediavilla.

4.1. Introducción. 29
4.2. Diagnóstico del fallo ovárico precoz yatrogénico y evaluación de la reserva folicular ovárica. 29
4.3. Tratamientos para la preservación de la fertilidad en pacientes que se van a someter a tratamientos gonadotóxicos 30
4.4. Consideración final y algoritmo terapéutico 33

5. RECOMENDACIONES DEL CUIDADO GINECOLÓGICO DE LA PACIENTE RECEPTORA DE UN TPH 34
Dra. Cristina Centeno Mediavilla.

5.1. Antes del trasplante de precursores hematopoyéticos. 35
5.2. Seguimiento post-trasplante 35

PRÓLOGO

Desde el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH) y en el seno del Subcomité de Complicaciones Infecciosas y no Infecciosas (GRUCINI) surge la necesidad de disponer de una guía de cuidado ginecológico de la paciente receptora de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Los abajo firmantes, Hematólogos miembros del GETH, contactaron con un grupo de Ginecólogos liderados por la Dra. Cristina Centeno Mediavilla. De esta colaboración nacen estas Guías de Cuidado Ginecológico.

Esperamos que sean de gran ayuda en todos los Servicios de Hematología donde se realizan trasplantes hematopoyéticos y de apoyo para los ginecólogos que colaboran con nuestras pacientes.

Dres. Lourdes Vázquez, Rafael de la Cámara, Ildefonso Espigado, Javier López, Montserrat Rovira y Carlos Vallejo
En nombre del Grupo de trabajo en Complicaciones Infecciosas y no Infecciosas (GRUCINI) del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH)

INTRODUCCIÓN

En España se realizan cada año aproximadamente 3.000 trasplantes de células hematopoyéticas de los que más de 1.000 son alogénicos (Datos de la Organización Nacional de Trasplante -ONT-). El TPH ha permitido un aumento de la supervivencia de los pacientes gracias a la disminución de las recaídas de la enfermedad inicial, la mejora de los injertos y en la prevención y el tratamiento de las infecciones y el cribado de segundas neoplasias.

Sin embargo, la enfermedad injerto contra receptor (EICR) y sus secuelas a largo plazo continúan siendo un reto en el cuidado de un paciente con TPH. La base de su manejo está en el diagnóstico e inicio del tratamiento lo más tempranamente posible para minimizar las secuelas a largo plazo.

¿Por qué una GUÍA DE CUIDADO GINECOLÓGICO?
En la mujer, la presencia añadida de otros cambios fisiológicos como el fallo ovárico prematuro va a empeorar su calidad de vida, su fertilidad y su vida sexual, entre otras patologías que requerirán un tratamiento específico.

Los cambios en la vagina van a ser potenciados a su vez por la EICR genital y hará que, a diferencia del varón, en muchos casos le impida recuperar una vida sexual satisfactoria.

Una de las causas de segunda neoplasia en la mujer va a ser la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH), que está en el origen de las lesiones premalignas con riesgo de progresión a cáncer. La EICR genital crónica es el único factor independiente asociado a la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) en la paciente trasplantada.

El diagnóstico de la EICR no puede basarse únicamente en la sintomatología. La mujer no suele informar de síntomas íntimos si es preguntada directamente, y muchas veces el especialista que trata a las pacientes con TPH no lo hace. La sintomatología es inespecífica y similar a la atrofia propia del fallo ovárico o a infecciones frecuentes tras un TPH, como la candidiasis vaginal. Además, puede ser totalmente asintomática. Por esto es necesario que la paciente sea visitada por un ginecólogo experto en patología vulvar y del tracto genital inferior desde antes del TPH. Las Unidades de Patología del Tracto Genital Inferior de los hospitales donde se realizan los TPH son idóneas para su cuidado, en colaboración con la Unidad de Reproducción Asistida responsable del asesoramiento y preservación de la fertilidad.

Se han elaborado unas recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la EICR genital, las lesiones por VPH del tracto genital inferior y el fallo ovárico prematuro.

Finalmente, podemos decir que ha llegado el momento en que el ginecólogo experto en TPH forme parte del equipo de especialistas al cuidado de la paciente portadora de un trasplante de células precursoras hematopoyéticas.

Dra. Cristina Centeno Mediavilla

1. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR GENITAL

Dres. Cristina Centeno Mediavilla, Juan Carlos Vallejo Llamas y Montserrat Rovira Tarrats.

1.1. INTRODUCCIÓN

La **enfermedad injerto contra receptor crónica (EICRc)** es la complicación tardía más frecuente tras un TPH alogénico[1]. A su vez, es la principal causa de mortalidad distinta a la recaída de la enfermedad después del trasplante[2]. Su fisiopatología es poco conocida, y los síntomas típicos consisten en la inflamación y fibrosis de la piel, las mucosas oral y ocular, el hígado, tracto digestivo y pulmones. Son pocos los estudios que se han focalizado en la EICR genital, ya que se trata de una enfermedad infradiagnosticada, tanto en la mujer como en el hombre. La EICRc se asocia a una disminución de la calidad de vida[3], incluida la vida sexual. Esta última apenas ha sido reconocida y estudiada hasta la fecha[4]. La incidencia de EICRc global es del 40% al 70%[5].

1.2. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia de la EICR genital en la mujer tras un TPH se sitúa entre 25-52%[6-8]. Su detección ha aumentado en los últimos años gracias a la mejora de los cuidados en general, a la exploración ginecológica sistemática de las pacientes y la definición de los criterios diagnósticos por el *National Institutes of Health (NIH)*. En el estudio de Smith Knutsson de 2014[8], la prevalencia de la EICR genital fue mayor que la de cualquier otra localización: 52% frente a un 43% de la forma oral, 40% de la ocular y 10% de la cutánea.

La EICR genital aparece en un tiempo medio de 7 a 10 meses[6,7] y la mayoría de los casos en los 2 primeros años posteriores al TPH. Sin embargo, puede aparecer de forma muy tardía, lo que obliga a un seguimiento largo de las pacientes. Puede presentarse de forma aislada, pero el 73%[6] de los casos se acompañan de síntomas de EICR a otro nivel, preferentemente cutánea y de la mucosa oral.

Dentro de la EICR genital podemos distinguir la afectación vulvar, que aparece con más frecuencia (70%), la vaginal, en el 6-16% de casos, y la coexistencia de ambas en el 25-28% de casos. Probablemente, la menor frecuencia descrita de la mucosa vaginal es debida a que no es diagnosticada por la falta de exploración sistemática de la vagina y su clínica mucho más silenciosa.

La EICR vulvar se acompaña de mayor sintomatología, en forma de disconfort vulvar, dolor con la micción y dolor con las relaciones.

La forma vaginal es prácticamente asintomática, y cuando aparece sintomatología esta es muy inespecífica, como la leucorrea fina abundante, lo cual dificulta su diagnóstico. Habitualmente la paciente solo consultará cuando la aparición de sinequias vaginales, signos característicos de la fase avanzada de la EICR vaginal, dificulten o impidan la relación sexual. La escasez de sintomatología es probablemente la causa de su menor detección, y en fase más tardía. Esto hace necesaria la exploración sistemática de la vagina en la evaluación de la paciente con TPH.

El trasplante de células progenitoras de sangre periférica con respecto al de médula ósea y la presencia de EICR cutánea esclerosa han sido estudiados como factores de riesgo asociados a la EICR crónica y la EICR genital[9]. Smith Kuntsson[8], a su vez, describe, como factores de riesgo de EICR la mayor edad, el TPH de un donante no emparentado y el tratamiento sistémico con esteroides por EICR a otro nivel, aunque probablemente este último se trate de un sesgo de selección.

1.3. CLÍNICA

El diagnóstico de la EICR genital no puede basarse únicamente en la aparición de sintomatología[9,10], porque esta es **inespecífica**, indistinguible de la infección y atrofia vaginales, es **subjetiva**, pues resulta difícil cómo graduar el dolor, y en tercer lugar puede ser **inexistente** en la mujer no sexualmente activa.

Síntomas

Los síntomas más frecuentes asociados a la EICR genital[8] son la **dispareunia**, seguida de la **sequedad**, el **dolor vulvar** espontáneo o provocado con la palpación y el **escozor**.

Otros síntomas como la sensación de ardor y disuria, el enrojecimiento e hinchazón, la leucorrea abundante y el dolor perineal y perianal a pesar de la terapia hormonal sustitutiva son considerados **síntomas inespecíficos** de EICR genital femenina.

Signos

A la exploración[11], el eritema y el dolor a la palpación de la horquilla vulvar y área periuretral son consistentes con EICR. Los cambios de la mucosa incluyen eritema, manchas blancas y manchas reticulares (manchas rosadas con línea reticular blanca), y afectan preferentemente a labios menores, clítoris, periné e introito, mientras que raramente lo hacen a los labios mayores.

La **EICR vulvar**[11] tiene un aspecto similar al liquen plano, en la que son características las áreas reticulares (también denominadas estrías de Wickham) y las manchas rojas con o sin áreas erosivas o cicatriciales. Con menor frecuencia puede parecerse al liquen escleroso con *manchas blancas*, fisuras y placas hiperqueratósicas. Y, a diferencia del liquen escleroso idiopático, aparecen áreas erosivas en el 50% de casos y puede afectar a mucosas.

La **EICR vaginal** también se asemeja al liquen plano vaginal, con eritema, leucorrea blanquecina o verdosa y áreas erosivas. Y también, aunque muy raramente, puede asemejarse a liquen escleroso cuando, en su forma severa, se pueden observar áreas de hiperqueratosis, que requerirán una biopsia para descartar una lesión de alto grado de vagina.

Las formas severas o tardías de la vulva incluyen fusión de labios menores entre sí o a labios mayores y aglutinación del clítoris, y en la vagina se caracterizan por la aparición de sinequias vaginales, bandas fibrosas circunferenciales, áreas densas escleróticas, acortamiento de la vagina y estenosis u obliteración completa de la misma[11]. En este último caso, si se mantiene la menstruación, se puede producir hematocolpos y ser necesario un drenaje quirúrgico.

La afectación de la vulva suele preceder a la de la vagina, de forma que la media de tiempo de aparición de la primera es de 9 meses tras el TPH frente a 19 meses de la segunda[9]. Es posible que no sea un retraso de la aparición sino del diagnóstico, de nuevo debido a la poca expresión clínica y falta de exploración vaginal.

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los signos aparecidos en la exploración ginecológica, es decir, es fundamentalmente clínico y salvo excepciones no será necesaria una biopsia vulvar y/o vaginal que lo confirme.

El *National Institutes of Health*[12], recomienda que la exploración ginecológica sea realizada preferentemente por un especialista, pero describe con precisión cómo actuar caso de no ser posible:

"En ausencia de un especialista se puede realizar una exploración de la vulva mediante la extensión de los labios mayores para visualizarlos completamente, la palpación de las glándulas vestibulares (de Skene y de Bartolino), labios menores y carúnculas himeneales con un hisopo para valorar la aparición de dolor. Se termina con la palpación unidigital de la vagina buscando bandas, acortamientos, estrechamientos u otros signos de sinequias vaginales."

Para mejorar el diagnóstico, el NIH[12] describe unos signos diagnósticos, cuya mera presencia son suficientes para el diagnóstico de EICR genital, y unos signos característicos (*"distinctive"*), que aparecen también en otras patologías y no son suficientes para el diagnóstico en ausencia de los primeros.

Los **signos diagnósticos** de la afectación genital son[12]:

- Rasgos similares a liquen plano
- Rasgos similares a liquen escleroso
- Sinequias y estenosis vaginal
- Aglutinación de clítoris y labios menores

Los **signos característicos** (*"distinctive"*):

- Erosiones
- Fisuras
- Úlceras

Los signos característicos, cuando aparecen en una paciente diagnosticada de EICRc a otro nivel, también serán diagnósticos de la EICR genital sin necesidad de confirmación histológica.

El NIH[12] aconseja realizar una biopsia de la mucosa vulvar o vaginal cuando faltan los signos diagnósticos y la paciente no está diagnosticada de EICR a otro nivel, y define los mínimos criterios diagnósticos histológicos de EICR. En la forma genital, al igual que la oral, orofaríngea y conjuntival, las mucosas presentan cambios inflamatorios tipo liquenoides, con degeneración vacuolar de la capa basal, infiltrado linfohistiocitario perivascular superficial, exocitosis y *apoptosis variable en la capa basal del epitelio escamoso*[13,14].

En las Guías de consenso internacional[10], ante la sospecha de EICR, se aconseja primero realizar un tratamiento adecuado y si no responde en 6-8 semanas hacer una biopsia con el objetivo de descartar lesiones premalignas o malignas de la vulva. Estas figuran entre los riesgos tardíos de la paciente trasplantada. **Grado de recomendación A, Evidencia IIa**[10].

Una biopsia es en realidad una instantánea de un proceso biológico complejo y dinámico. Por ello, el informe de la petición de biopsia debería incluir toda la información acerca de la historia del trasplante, las características clínicas y la morfología de las lesiones, el tiempo de evolución y los tratamientos inmunosupresores recibidos. Idealmente la biopsia se debería hacer de lesiones bien instauradas y antes de ser tratadas, pero no siempre será posible. Finalmente, la interpretación de la muestra por un patólogo o dermatopatólogo con experiencia en lesiones inflamatorias de las mucosas sería de gran utilidad[11].

1.5. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA EICR

El NIH[12] propone un sistema de puntuación de la gravedad de la EICR que permite una valoración global de la paciente con criterio de pronóstico e indicación de tratamiento sistémico.

En el área genital, se clasifican los signos en función de su gravedad tal como vemos en la Tabla I. Sin embargo, el NIH describe en las formas leve y moderada únicamente los signos aparecidos en el área vulvar, sin mencionar la vagina, y solo en las formas graves tiene en cuenta la afectación vaginal. Para detectar los signos leves y moderados de la afectación vaginal **es necesaria la exploración** mediante un espéculo y una fuente de luz o colposcopio, lo cual requiere de un especialista ginecólogo o experto en exploración vaginal, mientras que para la detección de las sinequias vaginales solo se requiere de la palpación digital de la vagina.

Dado que se indica la importancia de la participación de un ginecólogo en el equipo multidisciplinar que trata a las pacientes con TPH, parece necesario incluir en esta clasificación los signos vaginales en todos los grados de severidad. Así, se propone añadir a los criterios de NIH 2015 los siguientes signos vaginales de las formas leve y moderada, por otra parte ya descritos por Zantomio[7].

Tabla I. *Clasificación de la gravedad de los signos EICR genital. (NIH[12] y Zantomio[7]).*

Intensidad de los signos de EICRc ginecológica	Localización	
	Vulva	Vagina
Leves	Eritema o áreas blancas	Eritema
Moderados	Cambios erosivos Fisuras en pliegues vulvares	Vaginitis descamativa erosiva Leucorrea inespecífica* Pérdida de elasticidad
Severos	Aglutinación del clítoris Fusión de labios	Sinequias vaginales Estenosis o acortamiento vaginal

**Con cultivo vaginal negativo para gérmenes específicos de vaginitis.*

La forma leve corresponde a una inflamación leve de la mucosa, y la forma moderada a una inflamación intensa, con erosiones y denudación de la mucosa. Si esta fase no es tratada y progresa la enfermedad, aparece la fase severa, cicatricial, caracterizada por la adherencia entre sí de las mucosas denudadas.

Se asigna una puntuación de 0 a 3 en función de la sintomatología y la gravedad de los signos a la exploración, tal como vemos en la Tabla II.

Tabla II. Sistema de puntuación de la EICR genital femenina[12].

Puntuación	Exploración
0	No signos
1	Signos leves*, pueden aparecer síntomas, con o sin dolor a la exploración
2	Signos moderados*, pueden aparecer síntomas, con dolor a la exploración
3	Signos graves* con o sin síntomas

**Signos descritos en la Tabla I.*

La EICR genital moderada y severa que no afecta a otros órganos puede beneficiarse de una terapia local, como corticoides tópicos y cirugía para la fase severa, dejando la terapia sistémica solo para los casos que no respondan a la terapia local.

1.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deben considerar las siguientes situaciones clínicas a la hora del diagnóstico que, a su vez, pueden también sumarse a la EICR[10]:

- Las **infecciones vaginales** se caracterizan por eritema y leucorrea vaginal. El frotis en fresco, el cultivo y respuesta al tratamiento descartarán la infección vaginal.
- **Reacciones alérgicas** a cremas de aplicación tópica o apósitos sanitarios: provocan un eccema con eritema, edema y prurito genital. En este caso, el antecedente de exposición nos llevará al diagnóstico.
- El **liquen escleroso** en fase inicial produce sintomatología de prurito y escozor de predominio en área paracliteroidea. Es fácilmente distinguible a la exploración por su característica de lesión blanca e hiperqueratosis.
- El síntoma de dolor a la palpación suave con hisopo (alodinia) debe diferenciarse de la vulvodinia. La **vulvodinia** se define como un cuadro de dolor, quemazón o escozor vulvar de más de 3 meses de evolución, sin causa reconocible. Se caracteriza porque la exploración es normal a excepción de un eritema tenue que se extiende más allá del introito, a diferencia de la EICR. La aparición de la sintomatología antes del evento del TPH o la falta de respuesta a pesar del tratamiento de la EICR nos puede orientar el diagnóstico.
- La **atrofia vaginal** se acompaña de sintomatología similar al EICR, con sequedad vaginal, quemazón y dolor con las relaciones sexuales, pero las características a la exploración y sobre todo la respuesta a la terapia hormonal bastarán para descartarla.

1.7. TRATAMIENTO DE LA EICR GENITAL FEMENINA

El tratamiento debe orientarse a los órganos, vagina y vulva afectos. Consiste principalmente en la aplicación tópica de inmunosupresores y estrógenos tanto en la vulva como en la vagina, si está afectada, pero no existe una forma galénica de corticoides tópicos comercializada para la utilización vaginal. Se puede solventar este problema de 2 formas:

a) Una fórmula magistral en óvulos de 100 mg de hidrocortisona, recomendada como tratamiento de choque al inicio del tratamiento, cuando existe una afectación vaginal severa.

b) La opcional, recomendada en el tratamiento de mantenimiento y las formas leve y moderada. Se trata de colocar una pequeña cantidad de clobetasol pomada en el extremo de un dilatador o utilizar un aplicador en una presentación más fluida (como Lexxema crema).

Tabla III. Grado de recomendación.

Categoría	Definición
A	Siempre debería ofrecerse
B	De forma general debería ofrecerse
C	La evidencia de eficacia es insuficiente para manifestarse a favor o en contra, o la evidencia podría no superar las consecuencias adversas o el coste del enfoque. Opcional
D	Evidencia moderada de falta de eficacia o resultado adverso hace que su uso no se recomiende. Generalmente no debería ofrecerse
E	Evidencia sólida de falta de eficacia o resultado adverso hace que su uso no se recomiende. Nunca debería ofrecerse

Tabla IV. Nivel de evidencia apoyando la recomendación.

Calidad de la evidencia	Definición del nivel de evidencia
I	Evidencia de uno o más ensayos adecuadamente aleatorizados y controlados
II	Evidencia de uno o más ensayos clínicos diseñados adecuadamente, sin aleatorización, de cohortes o estudios analíticos de casos controlados (preferiblemente de más de 1 centro), o de series en múltiples tiempos o resultados dramáticos de experimentos no controlados
III	Evidencia derivada de opiniones de autoridades respetadas en base a su experiencia clnica, estudios descriptivos o informes de comités expertos
Índice de calificación para las categorías I-III	
A	Evidencia derivada directamente de estudio(s) de EICR
B	Evidencia derivada indirectamente de estudio(s) en otras enfermedades análogas o pertinentes

El tratamiento de la EICR genital femenina se basa en las siguientes premisas (tablas 3 y 4)[10]:

a) Evitar la irritación química y mecánica de la vulva, lavados solo con agua caliente y utilizar ropa amplia. **Grado de recomendación AIIIb**.

b) Aplicación de estrógenos tópicos incluso en los casos de tratamiento hormonal sustitutivo sistémico. Los estrógenos mejoran el trofismo de mucosa vulvar y vaginal, pero no son suficientes para tratar el EICR. Pueden ser necesarios para tratar los efectos de los corticoides tópicos sobre las mucosas. **Grado de recomendación BIb**.

En la Tabla V se pueden ver los diferentes productos disponibles en España.

Tabla V. Estrógenos vaginales disponibles en España.

Composición	Producto	Dosis
Promestrieno	Colpotrofin® Crema vaginal 1%	**Inicio:** 1 aplicación/noche 15 días
		Mantenimiento: 2-3 veces/semana
Estriol 1 µg/g	Ovestinon® Crema vaginal 0,1% (0,5 g)	**Inicio:** 1 aplicación/noche 15 días
		Mantenimiento: 2-3 veces/semana
Estriol 50 µg/g	Blissel® Gel vaginal (1 g)	**Inicio:** 1 aplicación/noche 15 días
		Mantenimiento: 2-3 veces/semana
Estradiol comprimido mucoadhesivo	Vagifem® Comp. 10 µg/g	**Inicio:** 1 aplicación/noche 15 días
		Mantenimiento: 2-3 veces/semana

c) Corticoides del grupo IV, de máxima potencia, en forma galénica espesa si es posible. Clobetasol 0,05% ungüento sería la primera opción, pero no está disponible en España. Decloban® pomada o Clovate® crema. **Grado de recomendación BIb**.

d) Los inhibidores de calcineurina como el tacrolimus (Protopic®) y pimecrolimus (Elidel®) se pueden utilizar para sustituir o disminuir la dosis de corticoides cuando sea necesario, aunque los últimos metaanálisis no han demostrado su utilidad en el tratamiento del liquen plano y escleroso. Pueden producir intenso escozor al comienzo de la aplicación, por lo que se recomienda utilizar después de los corticoides, una vez han desaparecido las zonas erosivas. **Grado de recomendación CIb**.

e) Acción mecánica: mediante la actividad sexual moderada, uso de dilatadores o autoexploración digital. Si la inflamación es intensa, hay que tratarla antes de aconsejar la manipulación. Se aconseja utilizar los dilatadores recubiertos de corticoides o inhibidor de la calcineurina y dejarlo 10 minutos en la vagina, dos o 3 veces por semana. Poco a poco se aumenta el tamaño del dilatador hasta conseguir la amplitud normal de la vagina. Cuando las sinequias no mejoran con la actividad sexual o dilatadores, es posible la **adhesiolisis bajo anestesia** de forma manual o mediante incisión con bisturí. **Grado de recomendación CIIIa**.

Tras la cirugía es importante continuar la acción mecánica para evitar las recidivas, que son frecuentes. Suzuki[15] propone la utilización de óvulos de corticoides a muy altas dosis (100 mg de hidrocortisona al 10%, cada noche y disminuir escalonadamente) las primeras semanas después de una adhesiolisis.

1.8. SALUD SEXUAL

Finalmente, el aspecto de la salud sexual también debe ser planteado durante el cuidado ginecológico post-TPH. Aunque no suele ser abordado directamente por las pacientes, la mayoría muestran interés en su discusión.

El estudio más amplio sobre función sexual en supervivientes de trasplante[16] encuentra **dificultad sexual** en el 66% de las mujeres, con pérdida de libido, dispareunia (73%) y menor placer sexual (68%). La disfunción sexual es multifactorial, influida por los regímenes de acondicionamiento al TPH, irradiación, fallo ovárico, medicaciones, factores psicosociales y la EICR. La EICR contribuye de manera directa a la disfunción sexual y la dispareunia.

Además del tratamiento específico de la EICR y el fallo ovárico, el uso de hidratantes vaginales y lubricantes antes de la relación sexual debe ser indicado como primera línea de tratamiento. Y si el dolor es localizado, se puede aplicar lidocaína tópica al 2% en la superficie de la zona dolorosa (introito) 30 minutos antes de la relación sexual. Se debe informar de que puede provocar anestesia temporal del introito y de los genitales de la pareja sexual y evitar aplicar en áreas erosivas o denudadas de la mucosa.

El abordaje de la disfunción sexual debe ser multidisciplinar y debe incluir también especialistas en terapia sexual para la evaluación y tratamiento del estrés psicosocial[17].

2. DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Dras. Rocío Luna, Silvia Cabrera Díaz, Cristina Centeno Mediavilla y Lourdes Vázquez López.

2.1. INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones más temidas a largo plazo del TPH es el desarrollo de una **segunda neoplasia**. En un estudio multicéntrico sobre la mortalidad de las pacientes supervivientes a un trasplante de médula ósea, el 25% se relacionaba con el tratamiento, y un 7% se asociaba a la aparición de una segunda neoplasia[18]. En otro estudio de 28.000 pacientes tratadas con un TPH alogénico se observa un incremento del riesgo de cáncer escamoso en cualquier localización en cinco veces con respecto a la población general[19].

El carcinoma escamoso de cérvix es el tercer tipo de cáncer más frecuente en pacientes que han recibido un TPH alogénico (alo-TPH)[20]. Estas pacientes presentan un riesgo de cáncer de cérvix escamoso 13 veces superior a la población general, y se incrementa a 18,5 veces en las mayores de 34 años[21].

Este aumento es debido a un incremento en la incidencia de lesiones cervicales secundarias a infección por el VPH. Así, la receptora de un TPH presenta hasta siete veces más el riesgo de la población general de presentar alteraciones citológicas cervicales[22].

2.2. FISIOPATOLOGÍA

En la población general, la prevalencia de infección por **VPH** es elevada, pero el 90% de los casos sanan espontáneamente en un periodo de 2 años. Sin embargo, cuando existe un compromiso del sistema inmune este porcentaje está significativamente disminuido. Esto supone una mayor susceptibilidad a la persistencia de la infección por VPH, así como a un incremento de la tasa de progresión de las lesiones precursoras de malignidad.

En la paciente TPH el aumento del riesgo de lesión escamosa intraepitelial (SIL: *Squamous Intraepithelial Lesion*) y cáncer cervical se ha relacionado principalmente con dos factores: la **EICRc** y el estado de **inmunosupresión a largo plazo**[20,22,23]. El vínculo de la EICRc con las lesiones cervicales se halla en el aumento de los requerimientos de tratamiento inmunosupresor y en la alteración de la inmunidad propia de la enfermedad de base de la paciente. En el estudio de Wang, el único factor de riesgo independientemente asociado con la displasia tras el trasplante fue la EICR vulvovaginal[20]. En el estudio de Savanis, tras el trasplante, el 34% de las pacientes presentaron SIL y el 28% presentaron EICR genital. Las pacientes con EICRc que requerían mayor inmunosupresión fueron las que presentaron mayores tasas de displasia cervical[23].

También se ha relacionado el aumento de la prevalencia de infección VPH con una posible reactivación del virus en el tejido en un momento de compromiso del sistema inmune, tras un estado de latencia en el que el VPH es indetectable mediante las técnicas diagnósticas actuales. Esta reactivación ocurre en inmunocomprometidos de forma similar con otros virus, como es el caso del virus de la hepatitis B, citomegalovirus y varios de la familia del herpes[24].

Estas alteraciones son más frecuentes en pacientes receptoras de alo-TPH comparado con las receptoras de trasplante autólogo (TAPH), por su mayor requerimiento de inmunosupresión y presencia de EICRc[22,23].

En el estudio longitudinal de Shanis[25], la aparición de algún tipo de enfermedad por el VPH y la infección persistente se asociaron a la presencia de la misma ya antes del TPH, y la aparición de una lesión de alto grado, lo cual en el 20% de casos se asocia a la EICR severa y genital crónicas. Las lesiones aparecen en su mayoría en los 5 primeros años tras el TPH.

Por todo lo anterior, estas mujeres deben recibir un seguimiento ginecológico con el fin de detectar la infección por VPH y la aparición de lesiones premalignas o malignas y aplicar el tratamiento adecuado, especialmente aquellas pacientes receptoras de alo-TPH que presentan EICRc genital.

2.3. DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CERVICALES

Disponemos de **técnicas de cribado** (citología y test del VPH), y de **técnicas de diagnóstico y seguimiento** de las pacientes con lesiones cervicales (colposcopia, biopsia cervical y test de VPH). Actualmente se estudia la utilidad de diferentes marcadores moleculares predictores de progresión para seleccionar a los pacientes con infección VPH con mayor riesgo de lesión cervical.

2.3.1 TÉCNICAS DE CRIBADO

La **citología convencional** es la técnica de cribado que ha demostrado ser efectiva para la prevención del cáncer cervical. En los países en que se ha implementado con una estrategia poblacional y con una amplia cobertura, se ha conseguido una reducción de la mortalidad por cáncer de cérvix del 75-80%. Sin embargo, presenta una sensibilidad limitada (53% de media) y requiere la repetición periódica de la prueba para compensar este déficit.

Para la clasificación de los resultados citológicos se utiliza la clasificación de Bethesda[26] (Tabla VI).

Tabla VI. *Sistema de Bethesda para la clasificación de las alteraciones citológicas[26].*

Anomalías de las células escamosas	• **ASC-US** (Atipia de células escamosas de significado indeterminado) • **L-SIL** (Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado): incluye cambios sugestivos de CIN 1, cambios coilocíticos y condilomatosos resultado de la infección por el VPH • **ASC-H** (Atipia de células escamosas. No se descarta lesión de alto grado) • **H-SIL** (Lesión escamosa intraepitelial de alto grado): incluye cambios sugestivos de CIN2 y CIN3 • **Carcinoma escamoso**
Anomalías de las células glandulares	• **AGC** (Atipia de células glandulares): sugiere lesión de células glandulares, endocervicales o endometriales • **AIS** (Adenocarcinoma *in situ* endocervical) • **Adenocarcinoma**

La **citología en medio líquido o "réflex"**, permite realizar el test de VPH u otros en la misma muestra.

Las técnicas de detección del VPH validadas más utilizadas son la **captura de híbridos** (amplificación de señal lumínica), que detecta la presencia de los 13 tipos de alto riesgo oncogénico incluidos en la sonda, y la **PCR** (amplificación molecular), que determina diferentes tipos de VPH. La detección de VPH es una técnica de cribado más sensible que la citología (90%),

pero menos específica. Ronco[27] demostró que el cribado mediante test VPH puede proteger un 60-70% más que la citología, lo que permite aumentar el intervalo entre 2 pruebas hasta los 5 años. Por esta razón, las Sociedades Científicas recomiendan su implementación en el cribado del cáncer de cérvix. En España (septiembre 2018), el Sistema Nacional de Salud establece el **cribado de cáncer de cérvix a todas las mujeres entre 25 y 65 años**. Se realizará como prueba primaria de cribado la citología cervical cada 3 años desde los 25 a los 34 años, y el test VPH de alto riesgo de los 35 a los 65 años con intervalo de 5 años. Si este último es positivo se hará triaje con citología, y si es negativa se repetirá el test VPH al año.

2.3.2 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

Una vez obtenida una prueba de cribado patológico, el manejo para el diagnóstico de las lesiones precursoras del cáncer y su tratamiento es el mismo que para la población sana.

La **colposcopia** es la técnica de elección para el diagnóstico de la lesión cervical tras un test de cribado anormal. Consiste en la exploración magnificada de los epitelios de la superficie cervical para identificar la zona más sospechosa y realizar una biopsia dirigida.

El **diagnóstico histológico** se obtiene mediante la biopsia de la lesión sospechosa en la colposcopia (biopsia cervical dirigida) y la conización diagnóstica. La clasificación de las lesiones preinvasoras se describe en la Tabla VII.

La clasificación LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*)[28] de las lesiones preinvasoras del tracto genital inferior las divide en la lesión de bajo grado (infección productiva, con formación de viriones, pero transitoria) y la lesión de alto grado, en la que la sobreexpresión de los oncogenes virales induce a las células escamosas a la formación de un clon de células morfológicamente indiferenciadas con riesgo de transformación maligna.

Tabla VII. *Clasificación histológica de lesiones intraepiteliales cervicales.*

Lesión escamosa de bajo grado	Lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa limitada al tercio basal del epitelio
Lesión escamosa de alto grado	Lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa que afecta más allá del tercio basal del epitelio
Lesión glandular, adenocarcinoma *in situ*	Alteración celular en el epitelio glandular con atipia citológica clara
Carcinoma y adenocarcinoma invasores	Lesión micro o macroscópica con infiltración del estroma

2.3.3 SEGUIMIENTO

En relación a la prevención del cáncer cervical, las pacientes que van a ser sometidas a un TPH deben ser remitidas al ginecólogo antes del inicio del trasplante para la toma de citología cervical (si no se ha realizado en el último año). También pueden beneficiarse del test de VPH, como factor pronóstico para la aparición de lesiones tras el tratamiento.

Posteriormente al TPH deben ser controladas periódicamente con el fin de detectar la aparición de lesiones preinvasoras en mucosa cervical y en el resto de tracto genital inferior.

La Sociedad Española de Ginecología y la Asociación de Patología Cervical[29], así como otras Sociedades sobre pacientes con TPH[30], aconsejan iniciar el cribado a los 21 años y realizar una citología anual a las pacientes inmunodeprimidas. En caso de presentar alguna anomalía en la exploración o en las pruebas de cribado, se seguirá el mismo protocolo de diagnóstico mediante colposcopia y biopsia de las áreas sospechosas observadas[29] que en el resto de la población sana.

Al final de este documento se propone una guía práctica de recomendaciones para el cuidado ginecológico de estas pacientes.

2.3.4 TRATAMIENTO

Si la biopsia cervical demuestra la presencia de lesiones malignas o premalignas en la mucosa cervical, vulvar o vaginal, se procederá a su tratamiento según el protocolo recomendado por las sociedades científicas[29-32], de forma similar a las pacientes sanas.

2.4. PREVENCIÓN

Las vacunas frente al VPH utilizan como inmunógenos las proteínas de la cápside del virus. No contienen ADN del virus. Los anticuerpos generados, en títulos de 10 a 100 veces más elevados que los que proporciona la inmunidad natural, alcanzan las mucosas por trasudación o exudación y bloquea la infección del VPH en las células basales del epitelio cervical. Se han desarrollado 2 modelos de vacuna:

a) **Vacuna bivalente (VPH 16/18).** Utiliza el sistema adyuvante AS04, con monofosforil lípido A (MPL). Indicada para la prevención del cáncer de cérvix, y lesiones preinvasoras de cérvix, vagina, vulva y ano causados por los tipos VPH 16 y 18 y por inmunidad cruzada para los tipos 31, 33 y 45.

b) **Vacuna tetravalente (VPH 6/11/16/18) y nonavalente (VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58).** Ambas utilizan como adyuvante una sal de sulfato de aluminio. Indicadas para la prevención de las verrugas genitales, el cáncer de cérvix y lesiones preinvasoras de cérvix, vagina, vulva y ano producidas por los tipos de VPH 16 y 18, y 16-18-31-33-45-51-58, respectivamente.

Los estudios de seguimiento a largo plazo de ambas vacunas (más de 8 años de seguimiento) demuestran que son seguras. Las contraindicaciones para la vacunación son la hipersensibilidad a componentes de la vacuna o la presencia de alguna enfermedad aguda grave que haga preferible retrasar la vacunación.

El Comité Asesor español de Vacunas (CAV) recomienda la vacuna frente al VPH para todas las niñas entre 11-12 años. También está financiada por el Sistema Nacional de Salud la vacunación de las mujeres infectadas por VIH hasta los 26 años, las mujeres que han sido tratadas de una lesión de alto grado cervical y los varones que tienen sexo con hombres. Fuera del calendario vacunal también se recomienda la vacunación a todas las mujeres hasta los 26 años, aunque en este caso no esté financiada.

2.4.1 VACUNACIÓN EN MUJERES INMUNODEPRIMIDAS

Aunque la eficacia de la vacuna frente al VPH en mujeres inmunodeprimidas aún no está probada, la mayor parte de las guías clínicas para el cuidado de mujeres portadoras de TPH consideran apropiado ofrecer vacunación a las mujeres no vacunadas entre 12 y 26 años durante el primer año tras el TPH.

Los datos existentes sobre inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en pacientes inmunocomprometidas corresponden en su mayor parte a pacientes infectadas por el VIH, enfermedades autoinmunes con tratamientos inmunosupresores y pacientes con trasplante de órgano sólido, con buenos resultados de seroconversión y seguridad[33-35]. Existe también, aunque muy escasa, evidencia sobre la vacunación frente al VPH después de un TPH. Una serie de 20 niños y otra de 64 mujeres adultas objetivan una respuesta inmunogénica comparable a la de la paciente sana, sin eventos destacables de seguridad[36,37].

Con estos datos, la 2017 *European Conference on Infections and Leukaemia* (ECIL) recomienda la vacunación frente a VPH siguiendo las indicaciones de la población general de cada país entre 6 y 12 meses después del trasplante, sea autólogo o alogénico[38]. **Grado de recomendación BIIa**.

A su vez, la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) en la Guía de Vacunación Selectiva para Poblaciones de Riesgo de 2016 recomienda vacunar a las pacientes con TPH hasta los 26 años (Grado de recomendación GRADE fuerte a favor, Calidad de Evidencia baja). Por encima de los 26 años, las mujeres podrían beneficiarse también de la misma[39].

3. FALLO OVÁRICO PREMATURO

Dres. José María Gris Martínez, Justo Callejo Olmos y Cristina Centeno Mediavilla.

3.1. DEFINICIÓN

El **fallo ovárico prematuro (FOP)** se caracteriza por la tríada de amenorrea durante más de 4 meses, falta de esteroides sexuales y elevación de hormona gonadotrófica en una mujer antes de los 40 años[40]. La edad de 40 años está calculada como la edad media de la menopausia menos dos desviaciones estándar.

Las sociedades científicas de menopausia consideran más adecuado el término de **insuficiencia ovárica primaria (IOP)** porque comprende la variabilidad de su cuadro clínico, su carácter reversible en algunas ocasiones, y enfatiza su origen ovárico[40].

Existen múltiples causas de IOP, yatrogénicas y no yatrogénicas. Las no yatrogénicas a su vez pueden tener origen genético, metabólico, autoinmune e infeccioso[41], pero no son el objeto de esta guía. Entre las causas de origen yatrogénico se encuentran la cirugía, por la exéresis de ambos ovarios por causas benignas o más frecuentemente malignas, y la quimioterapia y/o radioterapia por cáncer, entre las que se encuentran las pacientes receptoras de un TPH.

3.2. FISIOPATOLOGÍA

Gonadotoxicidad de los tratamientos

Los tratamientos quimioterápico y radioterápico pueden tener un efecto de pérdida folicular y atrofia sobre los ovarios que será irreversible. Los ovarios tienen un número limitado de células germinales, y estas, tras su destrucción o atresia fisiológica, no se pueden regenerar. Los tratamientos del cáncer se clasifican según su probabilidad de provocar insuficiencia ovárica en tratamientos de bajo, intermedio y alto riesgo. Estos últimos se asocian a un riesgo de más del 80% de fallo ovárico. Tanto la radiación corporal total como la quimioterapia previa al TPH son tratamientos de elevado riesgo de toxicidad gonadal.

3.2.1 QUIMIOTERAPIA

Los fármacos quimioterápicos más frecuentemente asociados al daño gonadal son los agentes alquilantes, porque no son específicos del ciclo celular y pueden dañar los folículos primordiales en reposo. La ciclofosfamida es el agente mejor estudiado. Los agentes cicloespecíficos, como el metotrexato (MTX) y el 5-fluorouracilo muestran pocos efectos tóxicos en la reserva ovárica (Tabla VIII).

Tabla VIII. Clasificación de los agentes citotóxicos según el grado de gonadotoxicidad.

Alto riesgo (>80%)	Riesgo medio (40-60%)	Bajo o nulo riesgo (<20%)
Ciclofosfamida	Cisplatino	MTX
Clorambucilo	Adriamicina	5-fluorouracilo
Melfalán		Vincristina
Busulfán		Bleomicina
Mostaza nitrogenada		Actinomicina D
Procarbazina		

Figura 1. Esquema de la gonadotoxicidad por la quimioterapia.

1. **Agentes alquilantes: mostaza nitrogenada, ciclofosfamida y clorambucilo producen daño permanente**
2. **Otros fármacos como el MTX, el 5-fluorouracilo, la doxorrubicina y el etopósido producen un daño potencialmente reversible**
3. **La incidencia de fallo ovárico precoz por disminución de los folículos y fibrosis depende de:**
   a. **La edad de la paciente**
   b. **La relación estructural ovocito-célula de la granulosa**
   c. **Esquema quimioterápico**
   d. **Dosis acumulativa de drogas citotóxicas**

3.2.2 RADIOTERAPIA

La radioterapia es causa conocida de daño ovárico y de esterilidad permanente. El daño ovárico no solo se produce por la exposición directa a la radiación, sino también por efecto de la dispersión fuera del campo de radiación y es **dosis dependiente**.

El ovocito humano es muy sensible a la radiación. La edad de la paciente[42], el tiempo de exposición, la extensión, el tipo de radioterapia (abdominal, pélvica externa, intracavitaria) y el esquema de fraccionamiento son factores pronósticos del desarrollo de un fallo ovárico secundario a dicha radioterapia [43].

Además, la radiación tiene efectos sobre el cuerpo uterino. Puede comportar problemas de implantación embrionaria, pérdidas fetales precoces y aumento de la tasa de partos pretérmino[44].

El útero prepuberal es más vulnerable a los efectos de la radiación pélvica.

Figura 2. Esquema de la gonadotoxicidad por la quimioterapia.

1. **La radiación ionizante produce daño sobre el ADN, que se traduce en una disminución de la reserva ovocitaria**
2. **A las 4 u 8 semanas aparecen alteraciones hormonales:**
   a. **Disminución de estradiol**
   b. **Aumento de FSH y LH**
3. **La persistencia y severidad del daño ovárico dependen de:**
   a. **La edad**
   b. **La dosis de radioterapia:**
      i. **<60 cGy no efectos deletéreos**
      ii. **<150 cGy no efectos deletéreos en mujeres jóvenes**
      iii. **250 a 300 cGys <10% de esterilidad permanente**
      iv. **>300 cGys 60% de esterilidad permanente**
      v. **>800 cGys 100% de esterilidad permanente**

3.3. INCIDENCIA IOP TRAS TPH Y FACTORES DE RIESGO

Prácticamente todas las mujeres en edad fértil (>90%) que reciben un TPH tras un régimen de condicionamiento mieloablativo padecerán una insuficiencia ovárica transitoria o definitiva[45]. Un pequeño porcentaje, menos del 5%, recuperarán la función ovárica durante un periodo de tiempo limitado para finalmente entrar en menopausia precoz[46].

La IOP está ligada a la intensidad del régimen de acondicionamiento previo al trasplante, la quimioterapia recibida, la edad, y las complicaciones posteriores al TPH[21].

Ya hemos visto que la irradiación corporal total (TBI) equivalente a una irradiación directa ovárica de más de 10 Gy, y la quimioterapia a base de alquilantes como el busulfán y la ciclofosfamida, se asocian casi siempre a un FOP. La edad por encima de los 40 años en el momento del TPH se asocia también a FOP en la mayoría de ocasiones. Por el contrario, la edad por debajo de 11 años es un factor de persistencia de la función ovárica tras TPH.

3.4. CLÍNICA

Los síntomas de la IOP son los propios de la deficiencia de estrógenos y similares a la menopausia fisiológica:

- Amenorrea
- Sofocos
- Sudoración nocturna
- Trastornos del humor
- Trastornos del sueño
- Falta de concentración
- Artralgia
- Deterioro de la función sexual
- **Pérdida de la capacidad reproductiva**

La disminución de la función ovárica puede mostrarse como una irregularidad de las menstruaciones antes de que aparezca la amenorrea. Los síntomas sexuales más comunes son

la disminución del deseo y la falta de lubricación, teniendo como consecuencia la dispareunia y la ausencia o el retraso del orgasmo[47]. Hasta el 80% de las mujeres que sobreviven a un TPH refieren disfunción sexual y, a diferencia de los varones, la mayor parte no han experimentado mejoría 5 años después[47].

Además, existen otros riesgos asociados al FOP, que son la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y el deterioro de la función cognitiva. Sin embargo, no podemos atribuir toda esta patología al IOP, porque también está influida por otros factores. El uso de esteroides, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de los receptores de serotonina y de la bomba de protones, la hiperlipidemia o la deficiencia de vitamina D pueden influir en su aparición[46].

El déficit de estrógenos antes de la pubertad impide el desarrollo de las características sexuales secundarias y aumenta el riesgo de osteoporosis, daño cognitivo y enfermedad cardiovascular.

3.5. EVALUACIÓN-DIAGNÓSTICO

El manejo de la IOP debe iniciarse **antes del trasplante**. Se debe informar de la probabilidad de la insuficiencia ovárica y su sintomatología, e indicar el uso de anticonceptivos o análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en caso de riesgo de menorragia durante todo el tratamiento del TPH. En este momento se informará también de la posibilidad de la preservación de la fertilidad (ver capítulo 4).

El diagnóstico de la IOP se basa en la tríada de amenorrea aparecida tras el TPH, la elevación de hormona foliculoestimulante (FSH) por encima de 40 UI/L y reducción de estrógenos por debajo de 50 pg/ml[40]. Estos datos analíticos no discriminan una IOP transitoria de la definitiva, pero desafortunadamente no existen marcadores moleculares diagnósticos.

La disminución de la función ovárica puede o no acompañarse de irregularidades de la menstruación, sin embargo la amenorrea, una vez descartada la gestación, se debe siempre a un fallo ovárico completo. A la exploración se pueden detectar la palidez, sequedad y disminución de los relieves de la vulva y la vagina.

La función tiroidea también puede disminuir, por lo que debe ser examinada durante la evaluación de la función ovárica.

3.6. TRATAMIENTO, VIGILANCIA E IMPLICACIONES A LARGO PLAZO

3.6.1 TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

A toda mujer por debajo de los 40 años que presente amenorrea se le debe ofrecer tratamiento hormonal sustitutivo (THS) hasta la edad media de la menopausia, 51 años, siempre que no exista una contraindicación para el mismo, como el cáncer de mama y endometrio, enfermedades cardiovasculares, porfiria o enfermedad grave del hígado. **Grado de recomendación BIIb**[41,48].

Las mujeres mayores de 40 años también pueden beneficiarse de la hormonoterapia (HT). No existe recomendación explícita acerca de la formulación de HT, y cualquiera de ellas puede ser utilizada, como los estrógenos vía transdérmica (estradiol, 50 µg/24 h) o estrógenos orales (estradiol, 1-2 mg/24 h). Si el útero está presente hay que añadir progesterona u otro gestágeno, ya sea en forma oral (acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mg/24 h, progesterona micronizada, 100 mg/24 h o acetato de noretisterona 5 mg/24 h), vaginal (progesterona 100 mg/día) o transdérmica (parche que combina estradiol/noretisterona 50 µg/250 µg/24 h).

En mujeres jóvenes, la HT puede ser sustituida por anticonceptivos a dosis bajas y de forma continua para evitar la sintomatología climatérica durante la semana de deprivación.

El tratamiento sustitutivo con estrógenos alivia significativamente los síntomas vasomotores, mejora la mucosa vaginal y previene la disminución de la densidad ósea, aumentando así la calidad de vida. Sin embargo, la HT no mejora la disfunción sexual.

La testosterona transdérmica a dosis bajas (300 pg/día) mejora el deseo sexual en mujeres tras cirugía uterina, pero no existen datos de su eficacia y seguridad a largo plazo en las pacientes con IOP yatrogénica[48]. Si preferimos no indicar testosterona, a la paciente con disminución de deseo sexual se le puede aconsejar el uso de tibolona (2,5 mg/24 h, vía oral).

Las medidas de apoyo psicológico y terapia de pareja podrían ser más efectivas.

3.6.2 TRATAMIENTO NO HORMONAL

En caso de contraindicación de HT, o si la paciente no desea estrógenos, existen otras opciones terapéuticas según la sintomatología y el riesgo asociado. La sintomatología vasomotora puede disminuir con gabapentina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y la clonidina[41].

Finalmente, el riesgo de cáncer de mama después de alo-TPH aumenta significativamente después de la TBI y la radioterapia mediastínica. Por ello, se recomienda la mamografía a partir de la edad de 25 años u 8 años después de la radiación del tórax o TBI. **Grado de recomendación AIA**[46].

3.7. OSTEOPOROSIS

3.7.1 DEFINICIÓN

La osteoporosis es es un enfermedad del sistema esquelético caracterizada por una pérdida de masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que comporta riesgo de fractura.

Los **factores de riesgo más importantes** para la osteoporosis son: la avanzada edad cronológica, el antecedente de fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas y la disminución de densidad de la masa ósea.

Un índice de masa corporal elevado es un factor protector para la osteoporosis, mientras que la pérdida rápida de peso y la inmovilización son factores de riesgo.

La menopausia precoz está asociada con la presencia de osteoporosis en mujeres menopáusicas menores de 65 años, y está estadísticamente asociada con la presencia de fracturas durante la vida, especialmente en la edad avanzada.

3.7.2 RIESGO DE OSTEOPOROSIS ASOCIADA A TPH

Con la mejora de la supervivencia ganan importancia las complicaciones a largo plazo de la TPH, como son los trastornos del metabolismo óseo. Al TPH se asocian la **osteoporosis** y la **necrosis avascular**. Entre 2 y 12 meses después del TPH se observa una disminución de la densidad ósea en el 25-50% de los casos, y la necrosis avascular aparece entre el 5% y 19%, en los 3 primeros años[49].

El factor de riesgo más importante para la fractura ósea en la paciente con TPH es el uso prolongado de corticoides asociado a la EICR aguda o crónica. El riesgo de fracturas por osteoporosis aumenta con el uso de prednisona superior a 5 mg/día durante un periodo de 3 meses.

Otros factores asociados a la pérdida de densidad ósea, en la paciente con TPH son la quimioterapia, especialmente a altas dosis, los inmunosupresores del tipo de inhibidores de calcineurina y el hipogonadismo (FOP)[49]. También son factores de riesgo la diabetes mellitus, el fallo renal y la malabsorción con el déficit de vitamina D resultante.

El cambio de citoquinas tras el trasplante también se ha asociado a la pérdida de densidad ósea a través de una alteración del metabolismo óseo. Parece ser que, en este caso, el patrón de pérdida ósea sería diferente de otras formas de osteoporosis y afectaría más a los huesos corticales, como la cabeza del fémur.

3.7.3 DIAGNÓSTICO

- Se debe ofrecer una densitometría ósea (DEXA; absorciometría de doble energía) durante el primer año a todas las pacientes sometidas a TPH. Esta será la medición basal a partir de la cual se valorará la rapidez y la intensidad de la pérdida de masa ósea. **Grado de recomendación AI**
- En caso de riesgo añadido como la terapia con prednisona superior a 5 mg/día durante 3 meses, se indicará lo antes posible, dada la rapidez de la pérdida que se puede producir
- Si existen enfermedades previas asociadas o la edad superior a 60 años en el momento del TPH, se recomienda realizar una DEXA previa al trasplante. Si se obtiene un resultado de T-score <1,5 DE (desviación estándar), se puede realizar un seguimiento más frecuente
- Además de la DEXA, se aconseja una determinación basal de los niveles séricos de calcio, fosfato, y 25-hidroxivitamina D a todas las pacientes.

3.7.4 PREVENCIÓN

Medidas preventivas[49]:

- Se aconseja una ingesta diaria de calcio (800-1.200 mg/día) y de vitamina D (800 UI/día)
- En caso de tratamiento con corticoides se administrará vitamina D3 (colecalciferol: 1.000 UI/día) y calcio (1.000-1.200 mg/día)
- Si es posible determinar los niveles séricos de vitamina D y calcio, estos se deben mantener por encima de 30 ng/ml para la vitamina D y normocalcemia. Únicamente se administratarán en casos de deficiencia. **Grado de recomendación AIb**
- Ambos son necesarios para el tratamiento de la osteoporosis, pero no son suficiente
- Los bifosfonatos aumentan la densidad ósea en pacientes con TPH, pero no se ha demostrado una disminución de las fracturas a largo plazo con el uso preventivo de bifosfonatos. Si a ello le añadimos el riesgo de necrosis de mandíbula, no quedan argumentos suficientes para recomendar el uso de bifosfonatos

Tabla IX. Recomendaciones de medidas preventivas de osteoporosis tras TPH[49].

Medidas preventivas	Recomendación	Evidencia
Calcio y vitamina D en estados deficientes y en caso de riesgo de deficiencia (pacientes con glucocorticoides, prednisona 5 mg/día >3 meses)	A	Ib
Bifosfonatos	C	IIa
Actividad física regular	A	Ib

3.7.5 TRATAMIENTO

- Se recomienda tratamiento específico para osteopenia/osteoporosis a aquellos pacientes con una T-score ≤-1,5 DE en DEXA o con antecedente de fractura ósea (**Grado de recomendación AIIa**)[49]. McClune[50] propone un esquema de tratamiento más complejo que podemos ver en la Figura 3.
- En la actualidad, el tratamiento de primera línea de la osteoporosis son los bifosfonatos junto con vitamina D y calcio (**Grado de recomendación AIIa**)[46,51]. La osteoporosis puede tratarse mediante moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), como el raloxifeno (60 mg/día, vía oral) o bazedoxifeno (20 mg/día, vía oral). Además, disminuyen el riesgo de cáncer de mama. Por contra, pueden empeorar la sintomatología vasomotora y la atrofia vaginal[46]. Sin embargo, no existen estudios de su uso en pacientes con TPH.
- Se utiliza la vía parenteral (bifosfonatos: Ácido Zoledrónico 4 mg/100 ml, cada 3 meses) cuando existen contraindicaciones para la vía oral: pacientes inmovilizados, con disfagia y EICR gastrointestinal. Grigg[52] observa una recuperación de la densidad ósea de columna y cuello femoral durante el segundo año de tratamiento con pamidronato a elevadas dosis.
- La osteonecrosis de la mandíbula (OM) es una complicación poco frecuente, pero puede llevar a una grave mutilación maxilofacial. La frecuencia en pacientes tras TPH no es bien conocida, situándose entre el 4,5 y 15% a los 3 años. Son factores de riesgo reconocidos para OM la administración de bifosfonatos por vía intravenosa, el cáncer y su tratamiento, la cirugía dental, los glucocorticoides, inmunosupresores, el alcohol y el tabaco.
- El THS indicado en las pacientes con FOP previene la pérdida de masa ósea, pero no se ha demostrado un aumento de la misma. No es útil para el tratamiento de la osteoporosis multifactorial de la paciente trasplantada.
- Otros tratamientos son experimentales, por ejemplo análogos de la parathormona como la teriparatida y denosumab (60 mg IM cada 6 meses + suplementos de calcio y Vitamina D, por el riesgo de hipocalcemia). La teriparatida está indicada para la osteoporosis secundaria a glucocorticoides, pero está contraindicada en pacientes con antecedente de TBI y de estructuras óseas, lo que limita su uso (Tabla X).

Tabla X. *Recomendaciones de opciones terapéuticas para la osteopenia/osteoporosis en pacientes con TPH[49].*

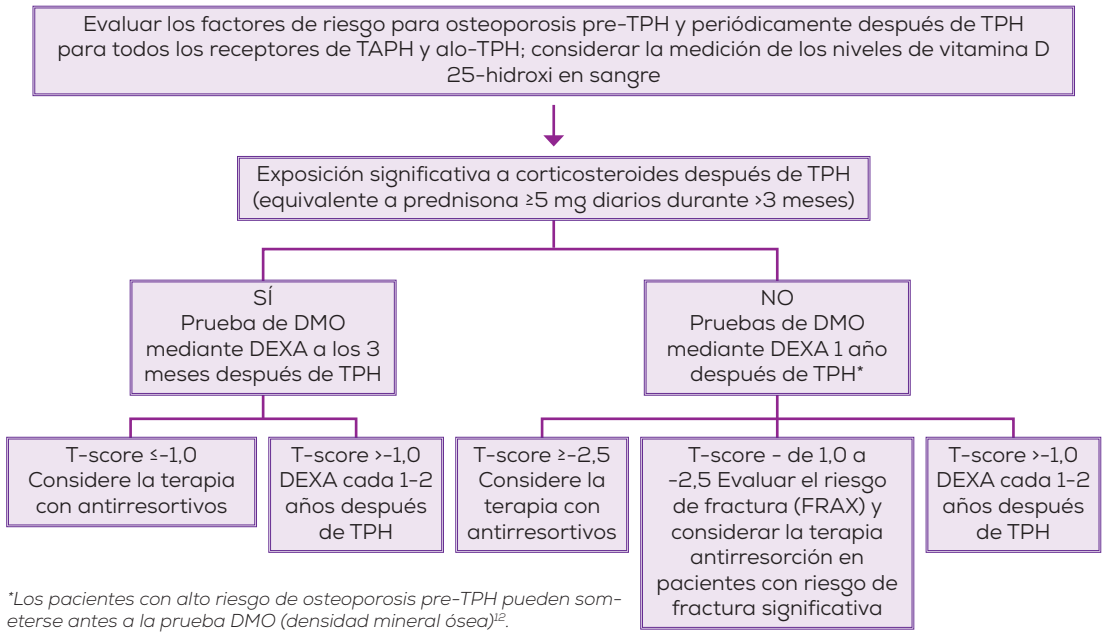
Opciones terapéuticas: T-score ≤-1,5 DE en DEXA o riesgo de fractura	Recomendación	Evidencia
Calcio y vitamina D	A	Ib
Bifosfonatos	A	IIa, Ib
THS en estados deficientes	A	IIa
Parathormona	Experimental	Ib
Raloxifeno	Experimental	-
Denosumab	Experimental	IIb

3.7.6 SEGUIMIENTO

Una vez instaurado el tratamiento con bifosfonatos la DEXA no es útil para valorar la respuesta, porque no se correlaciona con el riesgo de fractura. Por ello, no se repite la DEXA hasta los 24 meses.

Son necesarios más estudios para conocer el efecto a largo plazo de los bifosfonatos.

Figura 3. *Guía para la detección y tratamiento de la osteoporosis después de TPH en los adultos.*



**Los pacientes con alto riesgo de osteoporosis pre-TPH pueden someterse antes a la prueba DMO (densidad mineral ósea)[12].*

4. TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Dres. José María Gris Martínez, Justo Callejo Olmos y Cristina Centeno Mediavilla.

4.1. INTRODUCCIÓN

Las pacientes afectadas por procesos oncológicos que requieren la exposición a radio o quimioterapia constituyen una población de riesgo para el desarrollo de fallo ovárico yatrogénico, al que se asocia la pérdida de capacidad reproductiva en un elevado porcentaje de las pacientes supervivientes[53].

Se ha estimado que el 25% de los casos de cáncer que afectan a la mujer aparecen en pacientes que no han iniciado su plan reproductivo. Con el aumento de supervivencia y calidad de vida de las mujeres jóvenes a las que se les ha realizado un TPH, están preparadas para no renunciar a su plan reproductivo, pero como contrapartida alrededor del 90% de las pacientes expuestas en la edad post-puberal al acondicionamiento mieloablativo experimenta IOP.

Por ello, toda mujer en edad pre y postpuberal debe ser informada de las consecuencias y sintomatología del fallo ovárico y, si no ha cumplido su deseo reproductivo, de las posibilidades de preservación de su fertilidad si es posible.

Para abordar este tema deberemos despejar algunas incógnitas que nos centren en la cuestión. **¿Cuáles son las pacientes en las que nos podemos plantear tratamientos o técnicas para preservar la fertilidad?[54]**

1. Pacientes en las que podemos prever que su fertilidad puede quedar comprometida en un futuro más o menos próximo
2. Pacientes cuya dotación folicular o su evaluación empírica (su "reserva folicular") sea todavía suficiente

En pocas palabras, el perfil de la paciente que estamos describiendo es el de una **mujer menor de 35 años**, subsidiaria de un tratamiento oncológico, o en nuestro caso de un TPH con perspectivas de curación[55-58].

4.2. DIAGNÓSTICO DEL FALLO OVÁRICO PRECOZ YATROGÉNICO Y EVALUACIÓN DE LA RESERVA FOLICULAR OVÁRICA

Si tras un tratamiento citotóxico una mujer presenta una amenorrea sostenida, debemos descartar un fallo ovárico prematuro. Para confirmar el diagnóstico realizaremos determinaciones hormonales. Los cambios hormonales característicos de un fallo ovárico prematuro son similares a los de la menopausia fisiológica: se produce un incremento de los niveles de FSH, disminución de la inhibina B y del factor de crecimiento IGF-I y disminución de los estrógenos séricos (<30-50 pg/ml)[54].

A aquellas mujeres que tras el tratamiento quimio y/o radioterápico conservan o recuperan las menstruaciones, se les debe realizar una evaluación de la reserva folicular ovárica mediante:

- Una valoración ecográfica del **número de folículos antrales y estimación del volumen ovárico**. En pacientes con disminución de la población folicular se encuentran menos de 4 folículos antrales y un volumen ovárico menor de 3 cc.

- Medición de **FSH y estradiol séricos** (3er-5º día del ciclo) Se estima que la función ovárica es normal cuando los niveles de FSH están por debajo de 10 mIU/ml y los de estradiol por debajo de 80 pg/ml.
- Hormona antimulleriana (AMH) en cualquier momento del ciclo. El punto de corte del valor de normalidad es igual o superior a 2 ng/ml[59,60].

Las técnicas de estudio de la reserva ovárica **no permiten pronosticar** el momento de la menopausia a una mujer que tras haberse sometido a un tratamiento citotóxico ha recuperado sus ciclos menstruales.

4.3. TRATAMIENTOS PARA LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN PACIENTES QUE SE VAN A SOMETER A TRATAMIENTOS GONADOTÓXICOS

Las técnicas actualmente disponibles para la preservación de la fertilidad pueden clasificarse en función su grado de aplicabilidad clínica, según las evidencias existentes con respecto a su eficacia y seguridad (tabla XI)[54].

Tabla XI. *Técnicas de preservación de la fertilidad en la paciente previo a TPH.*

Técnicas de eficacia y seguridad demostradas
Criopreservación embrionaria
Criopreservación de ovocitos maduros
Técnicas experimentales
Protección germinal farmacológica
Congelación de tejido ovárico para autotrasplante: Ortotópico Heterotópico
Maduración *in vitro* de ovocitos

4.3.1 CRIOPRESERVACIÓN EMBRIONARIA

Un procedimiento de eficacia y seguridad demostrada es la criopreservación de embriones generados a partir de ovocitos de la paciente. Las limitaciones fundamentales de esta técnica son la necesidad de un tiempo mínimo para aplicar el procedimiento de fecundación *in vitro* y la necesidad de gametos masculinos para obtener los embriones.

Periodo de estimulación ovárica

Se debe reducir al máximo el intervalo de tiempo desde que una paciente es diagnosticada de un cáncer hasta que inicia estimulación ovárica previa al tratamiento con quimioterapia.

Los antagonistas de la GnRH permiten el comienzo precoz de la estimulación ovárica independientemente del momento del ciclo ovárico, con lo que el tiempo necesario para la captación de los ovocitos ha disminuido a un mínimo de 15 días.

No se han observado diferencias entre los diferentes preparados de gonadotropinas. La dosis de estimulación deberá ser individualizada para cada paciente, con el objetivo de utilizar la menor dosis posible[54].

4.3.2 CONGELACIÓN DE OVOCITOS

La criopreservación de **oocitos maduros metafase II** tras la estimulación ovárica con gonadotropinas es una alternativa para preservar la fertilidad de las mujeres que no tienen pareja en el momento del tratamiento[61,62]. Esta técnica, al igual que la criopreservación de embriones, requiere de estimulación ovárica farmacológica para inducir el desarrollo folicular múltiple y la maduración ovocitaria.

Los resultados obtenidos con ella son prometedores, pero no debe olvidarse que son series limitadas de centros con dilatada experiencia en la técnica.

Globalmente podríamos decir que con la vitrificación, en población joven sana se obtienen tasas de supervivencia de los oocitos tras la descongelación (desvitrificación) del 90% y tasas de gestación del 40-45%[63-70]. El éxito obtenido con esta técnica depende de la edad de la paciente, el número de ovocitos obtenidos, los embriones resultantes y su calidad[71].

4.3.3 PROTECCIÓN GERMINAL FARMACOLÓGICA

Varios metaanálisis recientes concluyen que la utilización de análogos **agonistas de la GnRH (aGnRH)** en mujeres premenopáusicas que se van a someter a tratamiento quimioterápico es potencialmente beneficiosa en términos de FOP, pero no en cuanto al número de gestaciones. Los autores sugieren que son necesarios ensayos clínicos con los mismos objetivos, mismos parámetros de evaluación de la reserva ovárica y comparando mismas indicaciones y mismas pautas de tratamiento quimioterápico[72].

Un estudio multicéntrico alemán, ensayo clínico fase II, observó que las pacientes afectas de linfoma de Hodgkin tratadas con aGnRH no eran protegidas del tratamiento quimioterápico al que eran sometidas[73].

En nuestro país, los resultados de un ensayo clínico fase II de Gris y cols. sugieren que el tratamiento concomitante con aGnRH durante la quimioterapia no consigue un efecto protector de la fertilidad cuando se evalúa la reserva ovárica mediante la determinación de AMH[74].

Como conclusión, se puede ofrecer el tratamiento concomitante con análogos agonistas de la GnRH a la paciente que debe someterse a tratamiento citotóxico en el contexto de un ensayo clínico informando sobre las posibles ventajas y las limitaciones que en la actualidad presenta dicho tratamiento, a la espera de los resultados de nuevos ensayos clínicos en el futuro[75-77].

4.3.4 CONGELACIÓN DE TEJIDO OVÁRICO

El objetivo de la extirpación y congelación de tejido ovárico es su protección del efecto gametotóxico de los tratamientos oncológicos, y mantenerlo viable para la reimplantación posterior en el organismo de la paciente[78,79].

El injerto de tejido ovárico se debe considerar dentro de las **líneas de investigación en terapia tisular**. A partir de aquí, deberemos aprender sobre la viabilidad del implante (las técnicas y condiciones de inserción, cuidados, tipos, lugares, etc.), la criopreservación (la metodología de la congelación y descongelación de este tejido, el criopreservante más adecuado, etc.) y, por último, el tratamiento de este tejido descongelado y reimplantado (el tipo de estimulación que precisará este tejido, si realmente la precisa, etc.)[80].

Viabilidad del implante
Los índices de supervivencia de la población de folículos primordiales se sitúan alrededor del 50%[81-83].

Los riesgos de la técnica para la paciente son los causados por la posibilidad teórica de reinoculación de células tumorales presentes en el ovario criopreservado, y en menor medida, los riesgos asociados a los procedimientos quirúrgicos de extracción y reimplantación del tejido ovárico. La metástasis ovárica de los tumores frecuentes en la edad reproductiva es excepcional, pero su trascendencia es tal que es imprescindible descartar la presencia de células tumorales en el tejido ovárico que se va a implantar, así como informar a la paciente de la existencia de este riesgo.

Tratamiento del tejido ovárico reimplantado
Los resultados gestacionales obtenidos en la actualidad pueden considerarse anecdóticos. Por tanto, este método solo debería ofrecerse a las pacientes en el contexto de un programa experimental sometido a la aprobación de comités externos[84].

El autotrasplante heterotópico (fuera de la pelvis) requiere la utilización de técnicas de fecundación *in vitro* para obtener una gestación, mientras que el modelo ortotópico es teóricamente compatible con la reproducción natural. Ambos modelos, aplicados ya actualmente por un reducido número de investigadores, podrían derivar en un futuro más o menos próximo en procedimientos consolidados y clínicamente aplicables.

4.3.5 MADURACIÓN OVOCITARIA *IN VITRO*
Las técnicas de maduración *in vitro* de ovocitos inmaduros se han aplicado a partir de ovocitos extraídos con o sin estimulación ovárica previa, o procedentes de muestras de tejido ovárico. Las modalidades técnicas sobre la que se dispone de más experiencia son las basadas en maduración final *in vitro* de **ovocitos en profase I**. La maduración terminal de ovocitos más inmaduros (primordiales y primarios), y que constituyen la parte principal de la reserva folicular presente en el tejido ovárico, no resulta aún factible[85].

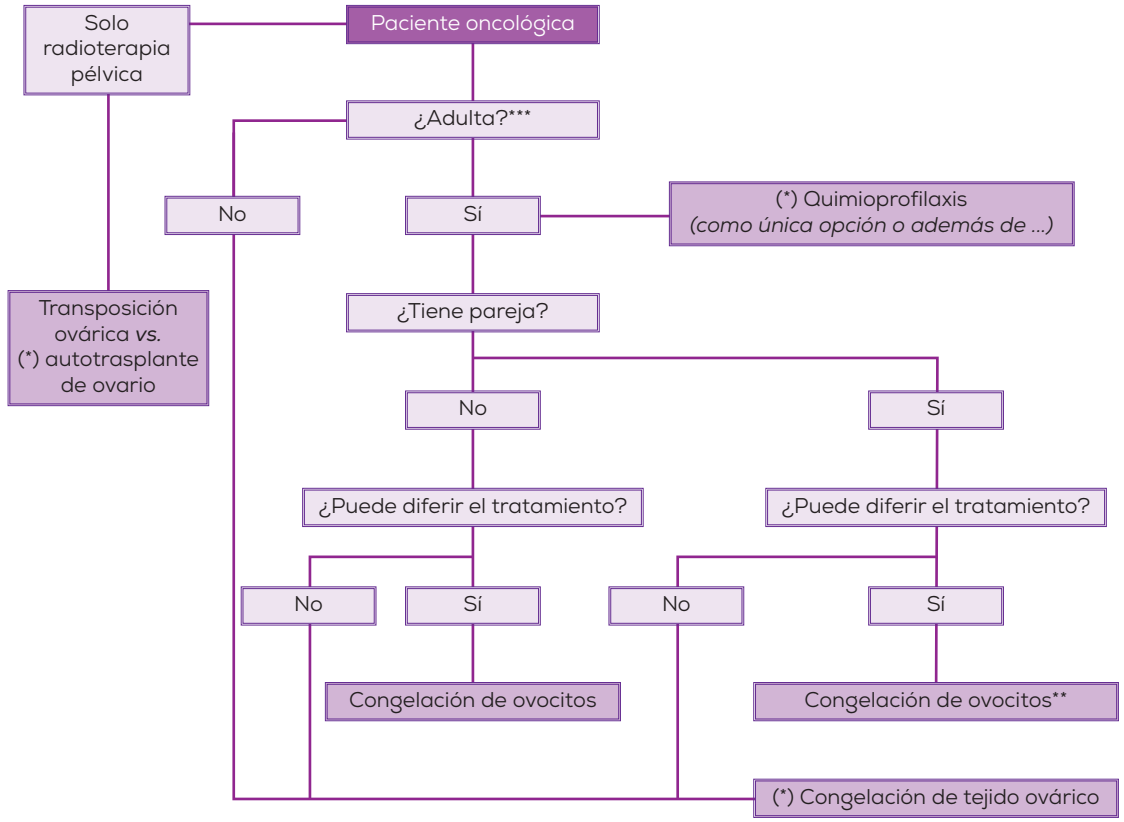
El riesgo más temido de este procedimiento son las alteraciones cromosómicas, genéticas y epigenéticas que podría generar el proceso de maduración, cuya importancia aún no se ha establecido[86].

Esta es una estrategia atractiva para la preservación de la fertilidad en mujeres jóvenes a las que se les va a congelar tejido ovárico. De esta manera se evita la implantación de células tumorales en caso de que el ovario presente una metástasis del tumor. Los oocitos se obtendrán por aspiración directa de los folículos antrales. No se precisa estimulación ovárica previa, por lo que la quimioterapia podrá ser instaurada inmediatamente. Otra ventaja adicional es que disponemos de tejido ovárico congelado para un posterior reimplante del mismo y recuperación de la función endocrinológica.

4.4. CONSIDERACIÓN FINAL Y ALGORITMO TERAPÉUTICO
Con respecto al análisis ético, conviene recordar que las medidas de preservación de la fertilidad no pueden considerarse prioritarias respecto al tratamiento del proceso oncológico, y no deben nunca comprometer la eficacia del mismo, limitando o demorando su aplicación.

La Figura 4 recoge las opciones terapéuticas que actualmente se están proponiendo por diferentes autores o escuelas para preservar la fertilidad en estas pacientes. Las técnicas consideradas experimentales, con resultados por contrastar, son las marcadas con asterisco, y el resto están aceptadas por su seguridad y eficacia.

Figura 4. *Algoritmo sobre la propuesta actual para la preservación de la fertilidad en la paciente oncológica.*



**Resultados por contrastar o controvertidos.*
***Preferentemente criopreservación de ovocitos vs. embriones.*
****Postmenárquica con RRSS.*

5. RECOMENDACIONES DEL CUIDADO GINECOLÓGICO DE LA PACIENTE RECEPTORA DE UN TPH

Dra. Cristina Centeno-Mediavilla.

5.1. ANTES DEL TPH

Siempre y cuando las condiciones clínicas de la paciente lo permitan, y a criterio del Hematólogo, se realizará:

a) Asesoramiento acerca de los síntomas de menopausia y el riesgo de pérdida de la capacidad reproductiva
b) Asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad y remitir a la Unidad de Fertilidad de forma inmediata
c) Citología cervical y determinación de VPH (si es posible)
d) Examen inicial de vulva y vagina para valorar la evolución post-trasplante
e) Asesoramiento acerca de los síntomas de EICR vulvovaginal
f) Anticoncepción durante todo el periodo de TPH

5.2. SEGUIMIENTO POST-TRASPLANTE

5.2.1 SINTOMATOLOGÍA VULVOVAGINAL

a) Asesoramiento de la sintomatología vaginal esperada por FOP y EICR genital si no se ha realizado pretrasplante
b) Inicio precoz tras TPH de estrógenos tópicos vaginales
c) Inicio precoz tras TPH de THS sistémico si sintomatología, incluso previamente a la confirmación mediante gonadotrofinas de la menopausia
d) Inicio precoz por parte del paciente de autovigilancia de sus genitales mediante la autoexploración vaginal o introducción de dilatador si la paciente no mantiene RRSS periódicas
e) Revisión periódica de la sintomatología compatible con EICR, disfunción sexual y exploración pélvica periódica desde los 3 meses post-TPH y con frecuencia según la sintomatología
f) En caso de diagnóstico de EICR, iniciar tratamiento precozmente mediante corticoides de acción potente (Clobetasol en pomada). En cada visita se gradará la severidad de los signos y síntomas. La frecuencia de las visitas dependerá de la sintomatología y signos presentes y del tiempo desde TPH

5.2.2 ENFERMEDAD VPH

a) Realizar citología cervical (con VPH si es posible) con periodicidad anual como mínimo
b) Exploración de vulva, vagina y cérvix para descartar enfermedad por VPH en el momento de la citología cervical
c) Determinación VPH ante citología ASCUS (atipias en células escamosas de significado incierto) si no se ha realizado previamente
d) Colposcopia en todas las pacientes con citología ASCUS VPH positivo o peor
e) Manejo activo (preferible el tratamiento a la conducta expectante en presencia de EICR genital) de las lesiones detectadas según las guías de prevención del cáncer cervical
f) Indicar la vacuna VPH con el resto de inmunizaciones
g) Si las citologías se mantienen normales, cuando se suspenda el tratamiento inmunosupresor se puede alargar el intervalo entre citologías a co-test (citología + test VPH) cada 3 años

5.2.3 EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-OVÁRICO

a) Evaluación del la función ovárica de forma anual mediante clínica y exploración
b) Detección de estradiol, FSH, LH y TSH (si se considera necesario)
c) Ecografía vaginal con periodicidad anual o cuando el ginecólogo lo considere
d) Mantener la anticoncepción post-trasplante mientras se mantenga la función ovárica
e) Evaluación de la reserva ovárica si la paciente desea gestación y ha reanudado menstruaciones

5.2.4 TRATAMIENTO DEL FOP

a) Evaluar la presencia de contraindicaciones del THS
b) Si no existen, iniciar precozmente THS a la paciente por debajo de 40 años, y considerarla también por encima de los 40 años según la sintomatología climatérica y estado óseo
c) Mantener la THS hasta la edad media de la menopausia (48-50 años) o en función de la evolución clínica y las complicaciones que puedan aparecer.

5.2.5 RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

a) Exploración mamaria anual e iniciar mamografía anual a los 40 años
b) Si la paciente ha recibido TBI, se iniciará la mamografía anual a los 25 años u 8 años después del TPH

5.2.6 CUIDADOS DEL HUESO

a) DEXA en el primer año de seguimiento
b) Si la paciente es mayor de 60 años o si presenta riesgo de osteoporosis (tratamiento con prednisona más de 3 meses), se realizará inmediatamente
c) Indicar Vitamina D y Calcio
d) Si el T-score es menor de -1,5 considerar la posibilidad de bifosfonatos o THS para la prevención

5.2.7 FUNCIÓN SEXUAL

a) Evaluar la presencia de dispareunia, disminución del deseo y de la actividad sexual
b) Descartar y tratar fallo ovárico y EICR genital
c) Considerar la terapia psicológica individual o de pareja

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamilton BK, Goje O, Savani BN, Majhail NS, Stratton P. Clinical management of genital chronic GvHD. Bone Marrow Transplant. 2017; 52: 803–10.
2. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn J-Y, *et al.* Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. Blood. 2002;100:406–14.
3. Pidala J, Kurland B, Chai X, Majhail N, Weisdorf DJ, Pavletic S, *et al.* Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. Blood. 2011;117:4651–7.
4. Yoo KH, Kang D, Kim I-R, Choi E-K, Kim JS, Yoon S-S, *et al.* Satisfaction with sexual activity and sexual dysfunction in hematopoietic stem cell transplantation survivors and their partners: a couple study. Bone Marrow Transplant. 2018;53(8):967-76.
5. Mohty M, Apperley JF. Long-term physiological side effects after allogeneic bone marrow transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010:2010:229–36.
6. Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, Van Lint MT, Raiola AM, Ravera GB, *et al.* Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. Haematologica. 2003;88:1163–8.
7. Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, Panek-Hudson Y, Szer J, Ayton R. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management. Bone Marrow Transplant 2006;38:567–72.
8. Smith Knutsson E, Björk Y, Broman A-K, Helström L, Levin Jakobsen A-M, Nilsson O, *et al.* Genital chronic graft-versus-host disease in females: a cross-sectional study. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:806–11.
9. Stratton P, Turner ML, Childs R, Barrett J, Bishop M, Wayne AS, *et al.* Vulvovaginal chronic graft-versus-host disease with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Obstet Gynecol. 2007;110:1041–9.
10. Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Schwarze C-P, *et al.* Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. Bone Marrow Transplant 2015;50:3–9.
11. Kornik RI, Rustagi AS. Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease. Obstet Gynecol Clin North Am 2017;44:475–92.
12. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:389-401.e1.
13. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, *et al.* Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:31–47.
14. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E, *et al.* NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:589–603.
15. Suzuki V, Haefner HK, Piper CK, O'Gara C, Reed BD. Postoperative sexual concerns and functioning in patients who underwent lysis of vulvovaginal adhesions. J Low Genit Tract Dis. 2013;17:33–7.
16. Dyer G, Gilroy N, Bradford J, Brice L, Kabir M, Greenwood M, *et al.* A survey of fertility and sexual health following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. Br J Haematol. 2016;172:592–601.
17. Li Z, Mewawalla P, Stratton P, Yong ASM, Shaw BE, Hashmi S, *et al.* Sexual health in hematopoietic stem cell transplant recipients. Cancer. 2015;121:4124–31.
18. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun C-L, Baker KS, Gurney JG, *et al.* Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2007;110:3784–92.
19. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, *et al.* Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2009;113:1175–83.
20. Wang Y, Brinch L, Jebsen P, Tanbo T, Kirschner R. A clinical study of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2012;18:747–53.
21. Shanis D, Merideth M, Pulanic TK, Savani BN, Battiwalla M, Stratton P. Female long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation:evaluation and management. Semin Hematol 2012;49:83–93.
22. Sasadeusz J, Kelly H, Szer J, Schwarer AP, Mitchell H, Grigg A. Abnormal cervical cytology in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2001;28:393–7.
23. Savani BN, Stratton P, Shenoy A, Kozanas E, Goodman S, Barrett AJ. Increased Risk of Cervical Dysplasia in Long-Term Survivors of Allogeneic Stem Cell Transplantation–Implications for Screening and HPV Vaccination. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14:1072–5.
24. Sri T, Merideth MA, Pulanic TK, Childs R, Stratton P. Human papillomavirus reactivation following treatment of genital graft-versus-host disease. Transpl Infect Dis. 2013;15:E148-51.
25. Shanis D, Anandi P, Grant C, Bachi A, Vyas N, Merideth MA, et al. Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study. Bone Marrow Transplant. 2018;53:78–83.
26. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287:2114–9.
27. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet Lond Engl. 2014;383:524–32.
28. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, *et al.* The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. J Low Genit Tract Dis. 2012;16:205–42.
29. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Oncoguías ISBN: 978-84-612-7418-2, Vol. 9, Depósito Legal: M-29271-2014.
30. Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Schwarze C-P, *et al.* Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2015;50:3–9.
31. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, *et al.* 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2013; 17 (5 Suppl 1): S1–27.
32. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, *et al.* American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2012; 62: 147–72.
33. Levin MJ, Moscicki A-B, Song L-Y, Fenton T, Meyer WA, Read JS, *et al.* Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. J Acquir Immune Defic Syndr. 1999. 2010;55:197–204.
34. Jacobson DL, Bousvaros A, Ashworth L, Carey R, Shrier LA, Burchett SK, *et al.* Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1441–9.
35. Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2013;13:2411–7.
36. MacIntyre CR, Shaw P, Mackie FE, Boros C, Marshall H, Barnes M, *et al.* Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. Vaccine. 2016;34:4343–50.
37. Stratton P, Battiwalla M, Abdelazim S, *et al.* Immunogenicity of HPV quadrivalent vaccine in women after allogeneic HCT is comparable to healthy volunteers. Biol Blood Marrow Transplant.2018;24:S85-6.
38. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, *et al.* Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 2019.
39. AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Coordinador: Campins, M. Autores: Alemany L, Bayas JM, Borruel N, Campins M, Castellsagué X, Curran A, Díaz de Heredia C, Martínez X, Moraga-Llop FA, Torné A. Revisores-Editores:Torné A, del Pino M. Publicaciones AEPCC. 2016; pp:1-46.
40. De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency. Lancet Lond Engl. 2010;376:911–21.
41. Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, *et al.* Spanish consensus on premature menopause. Maturitas 2015;80:220–5.
42. Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62:738–44.
43. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. Hum Reprod Oxf Engl. 2003;18:117–21.
44. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. BioMed Res Int 2014; 2014:482968.
45. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, *et al.* Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. J Clin Oncol. 1988;6(5):813–8.
46. Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Schwarze C-P, *et al.* Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2015;50:3–9.
47. Syrjala KL, Kurland BF, Abrams JR, Sanders JE, Heiman JR. Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment and hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-maTPHed controls at 5 years. Blood. 2008;111:989–96.
48. Reis SLB, Abdo CHN. Benefits and risks of testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in women: a critical review of studies published in the decades preceding and succeeding the advent of phosphodiesterase type 5 inhibitors. Clin São Paulo Braz. 2014;69:294–303.
49. Hautmann AH, Elad S, Lawitschka A, Greinix H, Bertz H, Halter J, *et al.* Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant. 2011;24:867–79.
50. McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, Blaes AH, Mulrooney DA, Burns LJ, *et al.* Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2011;46:1–9.
51. McClune BL, Majhail NS. Osteoporosis after stem cell transplantation. Curr Osteoporos Rep 2013;11:305–10.
52. Grigg AP, Shuttleworth P, Reynolds J, Schwarer AP, Szer J, Bradstock K, *et al.* Pamidronate reduces bone loss after allogeneic stem cell transplantation. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3835–43.
53. Oktem O, Oktay K. A Novel Ovarian Xenografting Model to Characterize the Impact of Chemotherapy Agents on Human Primordial Follicle Reserve. Cancer Res. 2007;67:10159-61.
54. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, *et al.* Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med. 2016;14:1.
55. Dudzinski DM. Ethical issues in fertility preservation for adolescent cancer survivors: oocyte and ovarian tissue cryopreservation. J Pediatr Adolesc Gynecol 2004; 17: 97-102.
56. Patrizio P, Butts S, Caplan A. Ovarian tissue preservation and future fertility: emerging technologies and ethical considerations. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005:34:107-10.
57. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? Lancet Oncol. 2005;6:209-18.
58. Robertson JA. Cancer and fertility: ethical and legal challenges. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;34:104-6.
59. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. Reproduction. 2006;131:1–9.
60. La Marca A, Stabile G, Carducci Artenisio A, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod. 2006;21:3103-7.
61. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. Fertil Steril. 2008;89:1657-64.

62. Ubaldi F, Anniballo R, Romano S, Baroni E, Albricci L, Colamaria S, Capalbo A, et al. Cumulative ongoing pregnancy rate achieved with oocyte vitrification andcleavage stage transfer without embryo selection in a standard infertility program. Hum Reprod. 2010;25:1199-205.
63. Chian RC, Son WY, Huang JY, Cui SJ, Buckett WM, Tan SL. High survival rates and pregnancies of human oocytes following vitrification: preliminary report. Fertil Steri.l 2005;80(Suppl. 1):S36.
64. Lucena E, Bernal DP, Lucena C, Rojas A, Moran A, Lucena A. Successful ongoing pregnancies after vitrification of oocytes. Fertil Steril. 2006; 85:108-11.
65. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. Hum Reprod. 1999;14:3077-9.
66. Cobo A, García-Velasco JA, Domingo J, Remohí J, Pellicer A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients?. Fertil Steril. 2013;99:1485-95.
67. Cobo A, Domingo J, Pérez S, Crespo J, Remohí J, Pellicer A. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cáncer patients. Clin Transl Oncol. 2008;10:268-73.
68. García-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. Fertil Steril. 2013;99:1994-9.
69. Yang D, Brown SE, Nguyen K, Reddy V, Brubaker C, Winslow KL. Live birth after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvested before cancer treatment. Fertil Steril. 2007;87:1469.e1,1469.e4.
70. Porcu E, Venturoli S, Damiano G, Ciotti PM, Notarangelo L, Paradisi R, *et al.* Healthy twins delivered after oocyte cryopreservation and bilateral ovariectomy for ovarian cancer. Reprod Biomed Online. 2008; 17: 265-7.
71. Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ, *et al.* Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogenic bone marrow transplantation. J Assist Reprod Genet. 2011;28:1167-70.
72. Prados F, De los Santos MJ, Cabello Y, Buxaderas R, Segura A, Hernández J, *et al.* Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). SEF;2010. Disponible en: https://www.registrosef.com/public/Docs/.
73. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2011;95:906–14.e1–4.
74. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, *et al.* (on behalf of the German Hodgkin Study Group). No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. Ann Oncol. 2010;21:2052–60.
75. Gris-Martínez JM, Trillo-Urrutia L, Gómez-Cabeza JJ, Encabo-Duró G. Efecto protector de los análogos de la GnRh sobre la capacidad reproductiva de las mujeres en edad fértil afectas de una neoplasia o de una enfermedad autoinmune tributaria de tratamiento quimioterápico. Resultado final de un Ensayo Clínico Fase II. Med Clin (Barc). 2016;146:97-103.
76. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer Treat Rev. 2014;40:675-83.
77. Hickman LC, Llarena NC, Valentine LN, Liu X, Falcone T. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of the potencial role for gonadotropin-releasing hormone agonists. J Assist Reprog Genet. 2018;35:571-81.
78. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemoterapy-induced premature ovarian failure in premenopausal womwn. Cochrane Database Syst Rev. 2019 (Epub ahead of print).
79. Fallat ME, Hutter J, the Committee on Bioethics SoHO, and Section on Surgery Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. Pediatrics. 2008;121:1461-9.
80. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, *et al.* Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet. 2004;364:1405-10.
81. Moffa F, Biacchiardi CP, Fagioli F, Biasin E, Revelli A, Massobrio M, *et al.* Ovarian tissue cryostorage and grafting: an option to preserve fertility in pediatric patients with malignancies. Pediatr Hematol Oncol. 2007;24:29-44.
82. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, *et al.* Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Engl J Med. 2005;353:318-21.
83. Sánchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, Escribá MJ, Simón C, *et al.* Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. Fertil Steril 2010; 93: 268.
84. Ernst E, Bergholdt S, Jørgensen JS, Andersen CY. The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. Hum Reprod. 2010;25:280-1.
85. Smitz JE, Cortvrindt RG. In vitro growth and maturation of oocytes in human and non-human primates. Gynecol Obstet Invest. 2004;57:18-21.
86. Isachenko E, Rahimi G, Isachenko V, Nawroth F. *In-vitro* maturation of germinal-vesicle oocytes and cryopreservation in metaphase I/II: a possible additional option to preserve fertility during ovarian tissue cryopreservation. Reprod Biomed Online. 2004;8:553-7.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Dra. Cristina Centeno Mediavilla

Ha recibido honorarios como ponente por parte de Bayer y MSD. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado de Bayer. Ha recibido ayudas a la investigación de Procare Health y Genticel, y ha recibido ayudas en formación continuada de GlaxoSmithKline (GSK).

Dra. Lourdes Vázquez López

Ha recibido honorarios como ponente y como consultor/asesor remunerado de Gilead, Pfizer, MSD y Astellas. Ha recibido ayudas a la investigación de Astellas, y ha recibido ayudas en formación continuada de Gilead, Pfizer, MSD y Astellas.

Dra. Silvia Cabrera Díaz

Ha recibido ayudas en formación continuada de GlaxoSmithKline (GSK).

Dr. Justo Callejo Olmos

Declara no tener conflictos de interés.

Dr. Rafael de la Cámara de Llanza

Ha recibido honorarios como ponente por parte de MSD, Astellas, Pfizer, Gilead y Novartis. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado de MSD, Astellas y Janssen.

Dr. Ildefonso Espigado Tocino

Ha recibido honorarios como ponente por parte de Pfizer, Jazz Pharmaceuticals y MSD. Ha percibido ayudas a la investigación de Astellas, y ha recibido ayudas en formación continuada de Pfizer, Jazz Pharmaceuticals y MSD.

Dr. José María Gris Martínez

Ha recibido honorarios como ponente por parte de Ferring Pharmaceuticals y Theramex. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado de Ferring Pharmaceuticals.

Dr. Javier López Jiménez

Ha recibido honorarios como ponente por parte de Roche, Gilead, Janssen y Abbvie. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado de Roche, Gilead, Janssen, Celgene y Abbvie. Ha recibido ayudas a la investigación de Roche y Gilead, y ha recibido ayudas en formación continuada de Janssen y Abbvie.

Dra. Rocío Luna Guibourg

Ha recibido ayudas en formación continuada de Ethicon (Johnson&Johnson) y Pierre Fabre.

Dra. Montserrat Rovira Tarrats

Ha recibido honorarios como ponente por parte de MSD, Pfizer y Astellas. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado de Pfizer y Jazz Pharmaceuticals.

Dr. Juan Carlos Vallejo Llamas

Ha recibido honorarios como ponente por parte de Celgene, Jazz Pharmaceuticals, Ariad, Roche, MSD, Pfizer, Gilead, Novartis, Sanofi y Alexion. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado de Celgene, MSD, Pfizer, Gilead, Novartis y Sanofi. Ha recibido ayudas a la investigación de Novartis, y ha recibido ayudas en formación continuada de Celgene, Jazz Pharmaceuticals, Janssen, MSD, Pfizzer, Gilead, Novartis y Sanofi.

Dr. Enric Carreras Pons

Ha recibido honorarios como ponente por parte de Jazz Pharmaceuticals y MSD. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado y ayudas a la investigación de Jazz Pharmaceuticals, y ha recibido ayudas a la investigación de su parte. Ha recibido ayudas en formación continuada de Amgen.