



Primer embarazo logrado por ciclo natural modificado en una paciente baja respondedora en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

Cecilia Berenice Mejía-Medina,* J Daniel Moreno-García,** Miguel A Regalado***

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

Reporte del caso de una paciente de 38 años de edad que en un ciclo de fertilización *in vitro* con agonistas de GnRH (protocolo largo) mostró baja respuesta folicular sin lograr el embarazo. Se le realizó nueva estimulación con ciclo natural modificado. Se denomina ciclo natural modificado a la toma de antagonistas cuando el folículo alcanza 14 mm en el seguimiento folicular, junto con dosis bajas de FSHr solo durante 2 a 4 días hasta el día del disparo con hCG. Esta estimulación fue el segundo ciclo realizado a esta paciente. Se obtuvo un mejor embrión que en el ciclo anterior; calidad 1+, de dos células y 10% de fragmentación, que se transfirió y resultó en embarazo. El ciclo natural modificado es una buena alternativa para lograr un embarazo con el propio material genético de la paciente baja respondedora, cuando se niega o no se cuenta con un programa de donación de ovocitos.

Palabras clave: primer embarazo, fertilización *in vitro*, ciclo natural modificado, baja respondedora, programa de donación de ovocitos.

ABSTRACT

There was a patient who went to fertilization *in vitro*, the control ovarian stimulation was using GnRH α in the luteal phase and FSHr 500 IU, she had poor response so she went into a new stimulation protocol using GnRH antagonist. The follow up was made since the 3rd day of menstruation with ultrasound scans, when the follicle reached 14 mm, the antagonist was started with minimal dosage of FSHr until the administration of hCG 10,000 IU. Oocyte retrieval was performed 36 hours later. The embryo transfer was made after 72 hours, was transferred 1 embryo quality 1+, 2 cells, 10% fragmentation. This protocol is named natural cycle modified and is an option to achieve a pregnancy in patients with poor response with their own cells, when the patient refused oocyte donation or if there isn't that kind of program in the reproductive center like us because is not allowed.

Key words: first pregnancy, fertilization *in vitro*, modified natural cycle, poor response, oocyte donation program.

RÉSUMÉ

Rapport du cas d'une patiente de 38 ans qui dans un cycle de fertilisation *in vitro* avec agonistes de GnRH (long protocole) a montré faible réponse folliculaire sans atteindre la grossesse. On lui a réalisé une nouvelle stimulation avec cycle naturel modifié. On appelle cycle naturel modifié la prise d'antagonistes lorsque le follicule atteint 14 mm dans le suivi folliculaire, avec des doses faibles de FSHr seulement pendant 2 à 4 jours jusqu'au jour du déclenchement avec hCG. Cette stimulation a été le deuxième cycle réalisé sur cette patiente. On a obtenu un meilleur embryon que dans le cycle antérieur; qualité 1+, de deux cellules et 10% de fragmentation, qui a été transféré et a résulté en grossesse. Le cycle naturel modifié est une bonne alternative pour réussir une grossesse avec le matériel génétique de la patiente mauvaise répondeuse, quand se nie ou que l'on ne compte pas avec un programme de donation d'ovocytes.

Mots-clés: première grossesse, fertilisation *in vitro*, cycle naturel modifié, mauvaise répondeuse, programme de donation d'ovocytes.

RESUMO

Comunica-se um caso de uma paciente de 38 anos de idade que em um ciclo de fertilização *in vitro* com agonista de GnRH (protocolo grande) mostrou pequena resposta folicular sem conseguir a gravidez. Foi realizada uma nova estimulação com ciclo natural modificado. Denomina-se ciclo natural modificado a toma de antagonistas quando o folículo alcança 14 mm de seguimento folicular, junto com doses

baixas de FSHr somente durante 2 a 4 dias até o dia do disparo com hCG. Esta estimulação foi no segundo ciclo realizado na mesma paciente. Obteve-se um melhor embrião que no ciclo anterior; qualidade 1+, de duas células e 10% de fragmentação, que foi transferida e resultou a gravidez. O ciclo natural modificado uma boa alternativa para conseguir uma gravidez com o próprio material genético da paciente pequena respondedora, quando se nega ou não se conta com um programa de doação de ovócitos.

Palavras-chave: primeira gravidez, fertilização *in vitro*, ciclo natural modificado, baixa respondedora, programa de doação de ovócitos.

De acuerdo con la fisiología humana, a mayor edad de la mujer, menor cantidad de ovocitos durante una hiperestimulación ovárica controlada para un ciclo de fertilización *in vitro*, consecuencia de la disminución paulatina de la reserva ovárica. Algunas pacientes pueden tener baja respuesta independientemente de la edad, debido a cirugías ováricas previas, insuficiencia ovárica prematura o factores genéticos predisponentes.^{1,2} La incidencia de baja respuesta a una estimulación ovárica es de 5 a 20%, aproximadamente. En el Departamento de Biología de la Reproducción del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE, esta incidencia puede alcanzar 30% debido a que es un centro de concentración que recibe pacientes de todos los estados de la República de edad avanzada, entre ellas mujeres con respuesta baja. En el intento de poder ayudar a estas pacientes a lograr un embarazo con su propio material genético se han reportado varias estrategias, como las dosis altas de gonadotropinas, FSH recombinante, hormona del crecimiento, antagonistas de GnRH y donación de ovocitos de una mujer joven. En los hospitales del ISSSTE no está permitida la ovodonación, por eso tiene que recurrirse a otras herramientas, como el ciclo natural modificado.^{1,2}

* Bióloga de la reproducción.

** Jefe del departamento de Biología de la Reproducción.

*** Biólogo del departamento de Biología de la Reproducción. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

Correspondencia: Dra. Cecilia Berenice Mejía Medina. Departamento de Biología de la Reproducción, cuarto piso, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Félix Cuevas 540, colonia Del Valle, México 03100, DF.

Correo electrónico: dramejia79@hotmail.com

Recibido: marzo, 2010. Aprobado: mayo, 2010.

Este artículo debe citarse como: Mejía-Medina CB, Moreno-García JD, Regalado MA. Primer embarazo logrado por ciclo natural modificado en una paciente baja respondedora en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Ginecol Obstet Mex 2010;78(11):617-620.

www.nietoeditores.com.mx

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 39 años de edad, con dos embarazos previos: un aborto y un parto con hijo vivo, posoperada de salpingoclasia 15 años antes, con recanalización tubaria 10 años previos, sin éxito. La histerosalpingografía corroboró la oclusión tubaria bilateral, con deseo de embarazo.

Los estudios de laboratorio y gabinete reportaron: TSH de 8.59 mU/mL, T4T 83.4 mU/mL, T4L 14.4 mU/mL, T3T 1.76 mU/mL, T3L 5.01 mU/mL, anticuerpos antitiroglobulina 613. El ultrasonido de tiroides reportó un proceso inflamatorio agudo. Se diagnosticó hipotiroidismo subclínico secundario a tiroiditis de Hashimoto tratada con levotiroxina 50 mcg cada 24 horas. El esposo no tuvo alteraciones en la espermatobioscopia directa.

En el ultrasonido basal se encontró que el útero medía 70 x 60 x 56 mm, sin lesiones intramurales, línea endometrial sin alteraciones. El ovario derecho medía 27 x 14 x 22 mm, con dos folículos antrales. El ovario izquierdo midió 20 x 18 x 23 mm, con tres folículos antrales y endometrio de 4 mm. El perfil hormonal del día 3 del ciclo menstrual reportó: FSH = 9.38 mU/mL, LH = 2.28 mU/mL, estradiol 44 pg/mL.

El primer ciclo de estimulación para fertilización *in vitro* se realizó con dosis altas de FSHr (450 U/día) y agonistas de GnRH desde la fase lútea del ciclo anterior (protocolo largo) más estimulación previa con estradiol a dosis de 4 mg al día hasta el día del disparo con hCG. El día del disparo con 10,000 U de hCG presentó, en el seguimiento folicular (ultrasonido endovaginal) en el ovario derecho, un folículo de 18 mm y en el ovario izquierdo un folículo de 19 mm, 2 de 12 mm y endometrio de 9 mm. En total, la estimulación fue de 12 días. La captura ovocitaria se realizó 36 horas después; se obtuvieron dos ovocitos (2PN) y 72 horas más tarde se efectuó la transferencia de dos embriones de día 2, con calidad 2+ y 4+, uno de seis células y el otro de dos células, con 15 y 35% de fragmentación, respectivamente. La prueba de embarazo

resultó negativa a los 14 días. Luego de cumplir con los criterios de baja respondedora (menos de cuatro folículos en la estimulación ovárica y estradiol menor de 500 pg/día) el día del disparo con hCG se decidió realizar un ciclo natural con mínima estimulación.

Cuatro meses después se esperó la menstruación. El segundo día del ciclo menstrual se realizó un ultrasonido endovaginal en el que se encontraron cuatro folículos antrales en el ovario derecho y cuatro en el ovario izquierdo. El segundo seguimiento folicular se realizó el día siete del ciclo menstrual y se encontró un folículo de 10 mm en el ovario derecho y en el ovario izquierdo otro de 8 mm; a partir de ese día el seguimiento folicular se realizó a diario. Cuando apareció un folículo de 14 mm en el ovario derecho, se inició un tratamiento con cetrótide a dosis de 0.25 mg al día junto con 150 U de FRS. Esta misma dosis se continuó durante cuatro días, hasta que el folículo midió 17 mm, fecha en la que se dispararon 10,000 U de hCG. La captura se realizó 36 horas después y se obtuvo un ovocito (2PN), que se transfirió con catéter *soft past* corto un embrión en el día dos con calidad 1+, de dos células y 10% de fragmentación. El soporte de fase lútea fue con 50 mg de progesterona intramuscular cada 24 horas y 200 mg de progesterona micronizada cada 8 horas. A los 14 días postransferencia se obtuvo una cuantificación de sérica de hCG de 92 mUI/mL. Durante los dos ciclos de estimulación se corroboró el control endocrino, con TSH normales. A la hora de redactar este reporte la paciente llevaba 27.4 semanas de embarazo, sin complicaciones y con adecuado control tiroideo. Con DBP de 6.84 cm, CC de 26 cm, LF de 5.18 cm en el ultrasonido que, en promedio, corresponde a embarazo de 28 semanas de gestación, frecuencia cardíaca fetal de 158 latidos por minuto. (Figuras 1-5)

DISCUSIÓN

En la bibliografía existen varios reportes a favor y en contra del ciclo natural y natural modificado. Bassil y su grupo reportaron, en un estudio pequeño prospectivo, el caso de 11 pacientes que recibieron 16 ciclos naturales de fertilización *in vitro*, con una tasa de embarazo de 18.6% en pacientes con edad promedio de 37.5 semanas y FSH promedio de 10 IU/mL.³

En un estudio similar Feldman y colaboradores⁴ evaluaron 22 pacientes con 44 ciclos naturales de fertilización *in vitro*. La tasa de embarazo y de implantación fue de

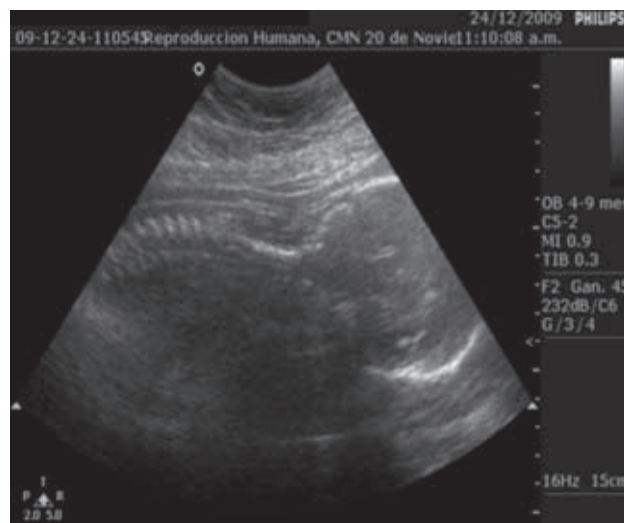


Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.

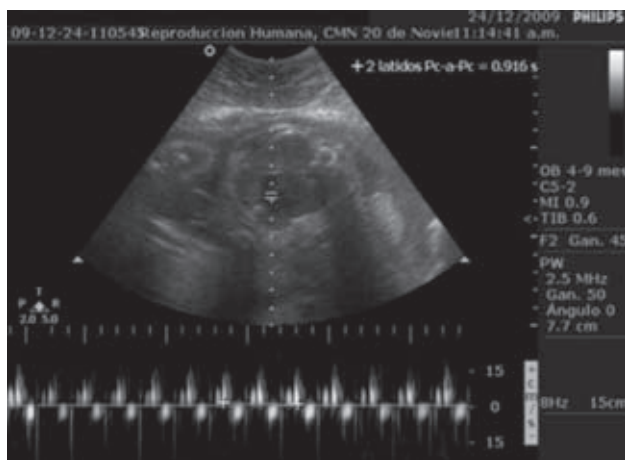


Figura 4.



Figura 5.

20%. Estos investigadores utilizaron otros criterios para definir a las pacientes bajas respondedoras (según los ovocitos capturados y la FSH del día 3 de 13.3 UI/mL).^{3,4} Lindheim y su grupo reportaron una tasa de embarazo por transferencia de 16.6% y tasa de implantación de 33% en 30 pacientes a quienes se dieron 35 ciclos naturales; esas mujeres tenían menos de 40 años y FSH en el día 3 menor a 11 UI/mL.⁵

Debido a la falta de un programa de donación de ovocitos en el ISSSTE, se buscaron otras alternativas en pacientes bajas respondedoras. La aplicación de menores dosis de gonadotropinas hasta el día 7 u 8 de la estimulación, cuando la selección del folículo dominante ya se determinó fisiológicamente, puede ayudar a obtener un único ovocito, pero de mayor calidad. Con esto aumenta

la calidad embrionaria y la posibilidad de un embarazo. Con el paso del tiempo y durante la evolución de las técnicas de reproducción asistida se han intentado varias estrategias para lograr un embarazo. En este intento se ha llegado a ser más agresivo, se indican dosis altas de fármacos, más días de estimulación y más fármacos, como la hormona de crecimiento. La conducta actual procura que los procedimientos sean lo menos invasivos posible, menores dosis de medicamentos, menos días de estimulación (protocolos accesibles). Esto induce menor estrés en la paciente y, sobre todo, se acude a la valiosa selección natural del ovocito para lograr un embarazo en pacientes que con hiperestimulación ovárica no lo hubieran conseguido.⁶

CONCLUSIONES

El ciclo natural modificado es una opción de tratamiento para pacientes bajas respondedoras, como intento último de estimulación previa a la donación de ovocitos en pacientes que se niegan a hacerlo (desean un hijo de su propio material genético) o en centros donde no se cuente con un programa de donación de ovocitos. Los ciclos deben ser de mínima o nula estimulación, como en el pasado, pero con la ventaja de la tecnología avanzada en el laboratorio de fertilización *in vitro*, como se demuestra con esta paciente atendida en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

REFERENCIAS

1. Schoolcraft WB. Evaluation and treatment of the poor responder. Clin Obstet Gynecol 2006;49(1):23-33.
2. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod 1992;7:1342-1346.
3. Bassil S, Godin PA, Donnez J. Outcome in-vitro fertilization through natural cycle in poor responders. Hum Reprod 1999;14:1262-1265.
4. Feldman B, Seidman DS, Levron J, Bider D, et al. In vitro fertilization following natural cycles in poor responders. Gynecol Endocrinol 2001;15:328-334.
5. Lindheim SR, Vidali A, Ditkoff E, Sauer MV, Zinger M. Poor responders to ovarian hyperstimulation may benefit from an attempt at natural cycle oocyte retrieval. J Assist Reprod Genet 1997;14:174-176.
6. Kably AA, Estévez González S. Reproducción asistida: a 30 años del primer nacimiento de fertilización *in vitro*. Rev Mex Reprod 2009;1(3):89-95.