



Ciclo natural modificado en fertilización *in vitro*: una alternativa para parejas infértiles

RESUMEN

Se han registrado cambios considerables en el mundo de la reproducción asistida. Debido a la innovación tecnológica en los laboratorios de gametos, a la demanda de la fertilización *in vitro* y a la búsqueda de mejoras en la atención de la pareja infértil, los esquemas de ciclos naturales y naturales modificados ofrecen menos problemas a la paciente, han mejorado la receptividad endometrial y han reducido el costo del tratamiento. Por ello, la apertura para ofrecer mayor posibilidad de éxito en relación con la tasa de embarazo exige la reconsideración en las técnicas de reproducción asistida.

Palabras clave: ciclos naturales modificados, fertilización *in vitro*.

Julián Velázquez-Fonseca¹
Miguel Ángel Regalado-Hernández²
Zoe Gloria Sondó-García³
Jesús Daniel Moreno-García⁴

¹ Biólogo en Reproducción Humana.

² Embriólogo del Laboratorio de Reproducción Asistida.

³ Médica adscrita al Servicio de Reproducción Humana.

⁴ Jefe del Servicio de Reproducción Humana.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Modified natural cycle in *in vitro* fertilization: an option to infertile couples

ABSTRACT

Were recorded important changes in the world of assisted reproduction. Due to the technological innovation in laboratories of gametes, the demand of *in vitro* fertilization and the research of improvements on care of infertile couples, the schemes of natural and modified natural cycles have benefited the safety of patients, have improved the endometrial receptivity and have reduced the cost of treatment. Thus, the opening for offering a higher possibility of success related to the pregnancy rate demands reconsidering in the techniques of assisted reproduction.

Key words: modified natural cycles, *in vitro* fertilization.

Recibido: 17 de junio 2014

Aceptado: 28 de agosto 2014

Correspondencia: Dr. Julián Velázquez Fonseca
Av. Félix Cuevas 540
03229 México, DF
julianvf10@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Velázquez-Fonseca J, Regalado-Hernández MA, Sondó-García ZG, Moreno-García JD. Ciclo natural modificado en fertilización *in vitro*: una alternativa para parejas infértiles. Reproducción (México) 2014;7:96-101.



ANTECEDENTES

Con el éxito de Steptoe y Edwards en 1980 de la fertilización *in vitro* en ciclo natural en una paciente con infertilidad de origen tubario inició la carrera de la reproducción asistida. Surgieron fármacos que se administraron con el objetivo de inducir la ovulación, evitar el pico prematuro de la hormona luteinizante, aumentar el reclutamiento folicular y suprimir la función ovárica, con la finalidad de mejorar las tasas de embarazo en ciclos de fertilización *in vitro*. Sin embargo, se detectaron complicaciones secundarias a la administración intempestiva de algunos medicamentos, como las dosis altas de gonadotropinas, con repercusiones en la morbilidad y mortalidad neonatal y materna, debido a prematuridad, embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica.¹ Además, se fue descubriendo que las dosis de los medicamentos administrados en un ciclo de estimulación ovárica causaban efectos en el endometrio, la calidad ovocitaria, la calidad embrionaria y las tasas de embarazo.

Con el advenimiento en la mejoría de los laboratorios de reproducción asistida y la tendencia en países industrializados de implementar nuevos esquemas de estimulación ovárica junto con la transferencia de embrión único, se intenta aumentar las tasas de embarazo disminuyendo posibles complicaciones. Todo esto ha venido a reconsiderar una nueva forma de tratar los casos de infertilidad, ofreciendo ciclos de estimulación ovárica más sencillos y menos costosos y riesgosos para la pareja infértil.² Es aquí donde el ciclo natural y el ciclo natural modificado toman relevancia, reconocida por Robert Edwards en su publicación "IVF, IVM, natural cycle IVF, minimal stimulation IVF – time for a rethink", donde replantea las nuevas pautas de estimulación basado en los conceptos de la fisiología ovárica, con el propósito de ir a la vanguardia.³

El término de ciclo natural para fertilización *in vitro* debe utilizarse cuando los oocitos se recuperan del ovario u ovarios de un ciclo menstrual espontáneo sin la administración de ninguna estimulación.⁴ El ciclo natural modificado se define como el procedimiento de fertilización *in vitro* en el que uno o más ovocitos se obtienen de los ovarios durante un ciclo menstrual espontáneo. Los fármacos se administran con el único propósito de bloquear el pico espontáneo de hormona luteinizante e inducir la maduración final del ovocito.⁵ En esta publicación se comunica el uso de fertilización *in vitro* en ciclo natural modificado mediante ultrasonografía endovaginal, perfil hormonal y aplicación de hCG.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 36 años de edad con los siguientes antecedentes de importancia: atención extrahospitalaria hacía dos años en que se realizó salpingooforectomía izquierda por quiste de ovario con reporte histopatológico de cistoadenoma seroso. Menarquia a los 11 años, con ciclos menstruales regulares 28 x 3, eumenorréica; 13 años antes tuvo un hijo vivo.

Se realiza el resumen por factores: *factor cervical*: *Mycoplasma-Ureaplasma-Chlamydia* negativos. Displasia leve, virus del papiloma humano tratado con electrocirugía. Cultivo cervicovaginal negativo. *Factor uterino*: la ultrasonografía basal reportó útero de contorno regular, miometrio homogéneo, con dimensiones 58 x 35 x 44 mm, con engrosamiento endometrial de 6 mm, no se observaron alteraciones endocavitarias; el ovario derecho de contorno regular, estroma homogéneo, dimensiones 34 x 18 x 28 mm, volumen ovárico 8.5 cc, 6 folículos antrales. Ausencia quirúrgica del ovario izquierdo. *Factor tuboperitoneal*: histerosalpingografía que reportó obstrucción tubaria proximal izquierda, obstrucción tubaria distal derecha, cote negativo, cavidad uterina normal. *Factor endocrino ová-*

rico: hormona folículo estimulante: 7.04 UI/L, hormona luteinizante: 3.2 UI/L, progesterona 1.29 nmol/L, estradiol 73.4 pmol/L, prolactina: 290 mUI/L (normal 21.2-424.0 mUI/L), hormona estimulante de la tiroides: 1.26 mUI/L. *Factor masculino*: espermátobioscopia directa: volumen: 2.7 mL, densidad: 91 mill/mL, movilidad A+B: 50%, morfología: 4%, vivos: 70%.

El ciclo se inició con ultrasonido basal en el día 2 del periodo menstrual, que valoró el engrosamiento endometrial y el conteo de folículos antrales y descartó alteraciones. Se citó nuevamente en el día 8 del ciclo menstrual para hacerle un ultrasonido, que evidenció que el grosor endometrial era de 5 mm tipo bilaminar, con ovario único del lado derecho, dos folículos de 11 y 8 mm, se citó en dos días (día 10 del ciclo menstrual) y el grosor endometrial fue de 8 mm bilaminar, con dos folículos en el ovario derecho de 13 y 14 mm; la concentración de estradiol sérico fue de 410 pmol/L (111.6 pg/mL). Se dio cita en 48 horas (día 12 del ciclo menstrual) para realizar ultrasonografía y registro de hormonas, se reportó: folículo dominante de 16 mm en el ovario derecho, grosor endometrial de 9 mm trilaminar, concentración sérica de estradiol de 877 pmol/L (238 pg/mL), hormona luteinizante 6.93 UI/L, progesterona de 1.24 nmol/L. Se decidió la aplicación de hCG (10,000 UI) y se programó la captura ovular en 34 a 36 horas. Se usó "flushing o lavado folicular" con lo que se obtuvo un ovocito metafase II. En el día 2 se fertilizó y se transfirió un embrión de cuatro células, 10% de fragmentación y calidad 2+ (Cuadro 1).⁶ El soporte de fase lútea se inició el día de la captura ovular con administración de 800 mg/día de progesterona vaginal. Se tomó la fracción beta de hCG 15 días después de la transferencia embrionaria que reportó 333 mUI/mL; posteriormente, a las cinco semanas postransferencia, se observó un saco gestacional con reacción decidual uniforme, embrión con vitalidad y saco vitelino de 3 mm; la fracción

beta de hCG de control fue de 34,574 mUI/mL. La paciente cursó con embarazo normoevolutivo; se obtuvo sin complicaciones un recién nacido de género masculino, con peso de 2,760 gramos, talla de 46 cm, apgar 8/9 y capurro de 38 semanas de gestación.

DISCUSIÓN

Los esquemas de estimulación ovárica se han desarrollado con base en la fisiología folicular, con la posibilidad de reclutar y desarrollar más folículos con la administración de dosis convencionales de gonadotropinas; sin embargo, esto no determina que la calidad ovocitaria se vea afectada. Las dosis suprafisiológicas de gonadotropinas administradas causan un efecto nocivo en el endometrio y afectan la tasa de implantación en comparación con esquemas de estimulación natural y mínima estimulación.¹ Los estudios previos controlados con distribución al azar que comparan regímenes de estimulación convencional vs mínima estimulación demuestran mejor calidad embrionaria y mejores tasas de embarazo con la mínima estimulación.⁷ La menor influencia e invasión en la selección natural del folículo potencialmente fértil hace que los ciclos naturales y ciclos naturales modificados tengan la oportunidad de usarse como alternativas de tratamiento en pacientes infértiles, siempre y cuando tengan ciclos menstruales regulares sin importar la causa de la infertilidad.⁸ Se ha demostrado la utilidad del ciclo natural modificado en pacientes con poca respuesta, pero puede utilizarse en diferentes casos.⁹ Se ha documentado que el ciclo natural modificado tiene tasa alta de cancelación de 28.9%.¹ Sin embargo, se ha visto que aumenta la tasa de cancelación si se mantiene un tratamiento expectante dependiente de la decisión de realizar la inducción de la ovulación aplicando hCG de acuerdo con las concentraciones seriadas de hormona luteinizante. Esto se debe a que el pico de hor-

**Cuadro 1.** Clasificación según Lucinda Veeck, 1999

Grado 1 +	Preembrión con blastómeros de igual tamaño, sin fragmentos
Grado 2 +	Preembrión con blastómeros de igual tamaño, pocos fragmentos citoplasmáticos que cubren <10% de la superficie del preembrión
Grado 3 +	Preembrión con blastómeros de tamaño desigual y fragmentación citoplasmática variable
Grado 4 +	Preembrión con blastómeros de igual o desigual tamaño y de moderada a significativa fragmentación citoplasmática que cubre >10% de la superficie del preembrión
Grado 5 +	Preembrión con algunos blastómeros de cualquier tamaño y una severa fragmentación que cubre $\geq 50\%$ de la superficie del preembrión

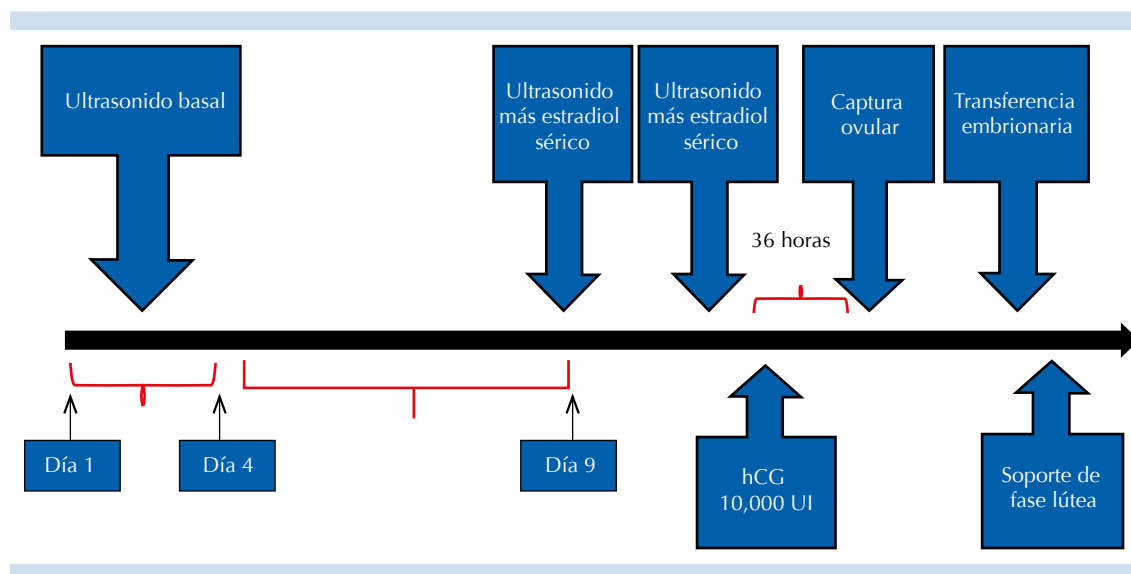
mona luteinizante es difícil de determinar en instituciones de seguridad social por la premura de programar una captura ovocitaria, por lo que se han implementado otros criterios para inducir la ovulación en ciclos naturales modificados. La combinación del diámetro folicular de 17-19 mm con concentraciones séricas de estradiol de 500 a 750 pmol/L, o su equivalente 136-204 pg/mL, y programar la captura ovocitaria 34-36 horas se considera un mejor criterio para inducir la ovulación en ciclos naturales modificados.¹

Según las características individuales de las pacientes, podemos considerar tres indicaciones

médicas de los ciclos naturales en fertilización *in vitro*:

1. Pacientes sanas o con buena respuesta que prefieren un tratamiento sin medicamentos para minimizar los riesgos.
2. Pacientes con alguna afección médica que contraindique la hiperestimulación ovárica.
3. Pacientes con reserva ovárica disminuida que no responden a la estimulación ovárica convencional y se benefician con este enfoque.

Aspectos a considerar con el uso de ciclos naturales en reproducción asistida:

**Figura 1.** Ciclo natural modificado propuesto para fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria.

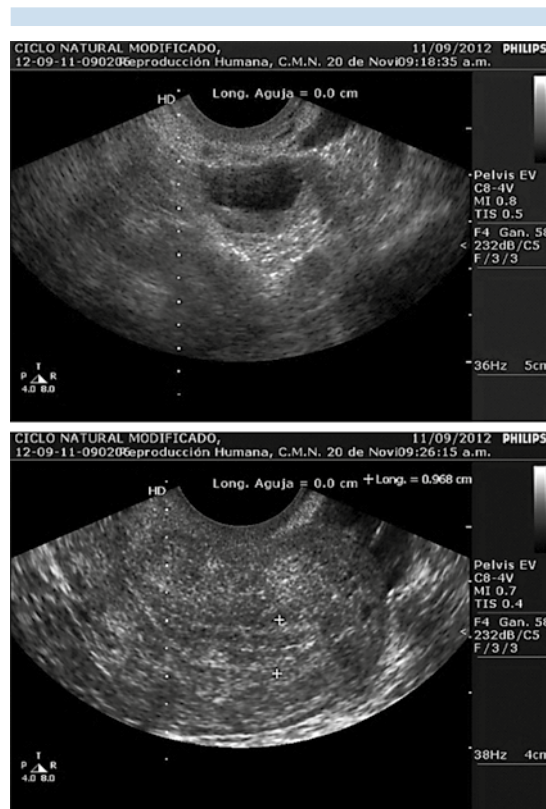


Figura 2. Ultrasonido endovaginal realizado el día de la captura ovular que muestra un folículo preovulatorio único de 16 mm y un endometrio trilaminar de 9 mm.

- La probabilidad de recuperación del ovocito es de 45 a 80%.
- La probabilidad de llegar a la transferencia es de 50%.
- La probabilidad de embarazo y tener un nacido vivo es de 0 a 20%, según la edad y la reserva ovárica.
- La tasa de nacidos vivos es de 3.8 a 18.1% por ciclo de fertilización *in vitro*. La tasa acumulativa de embarazo después de cuatro ciclos naturales para FIV es de 46%, con una tasa de nacidos vivos de 32% en la población general.
- La tasa de cancelación reportada es de 28.9%.



Figura 3. Embrión calidad 2+, 4 células, 10% fragmentación según la clasificación de Lucinda Veeck.⁶

CONCLUSIONES

La meta de los esquemas de estimulación actuales utilizados en técnicas de reproducción asistida de alta complejidad es reclutar un número apropiado de folículos maduros sin afectar la tasa de implantación por embrión transferido, razonamiento dado por: “a menor dosis de gonadotropinas exógenas, menor efecto nocivo en el endometrio, lo que ofrece mejor receptividad endometrial”.¹⁰

El ciclo natural modificado es una alternativa en pacientes con ciclos regulares sin importar la causa de infertilidad. Conocer la velocidad de desarrollo folicular y la concentración de estradiol sérico es la clave para evitar las tasas altas de cancelación en los ciclos naturales modificados. Otro aspecto importante es la adecuada selección de las pacientes a someter a un ciclo natural, tomando en cuenta los siguientes parámetros a considerar de manera individualizada: evitar la ovulación manteniendo el seguimiento



de las concentraciones de estradiol y hormona luteinizante, experiencia en lavado folicular y captura ovocitaria en folículo único, así como el consentimiento informado de la paciente y su pareja. La disponibilidad de diferentes opciones de estimulación ovárica y contar con un laboratorio de reproducción asistida a la vanguardia, facilitan la resolución de los problemas de infertilidad.

Las ventajas de los ciclos naturales en fertilización *in vitro* incluyen: son inocuos y menos estresantes; tienen menor costo (23%) que la FIV convencional; opción costo-efectividad; reducen el número de complicaciones (síndrome de hiperestimulación ovárica), transferencia de embrión único, reducen el número de abandono de tratamientos; se obtienen mejores resultados en la calidad de los ovocitos y en la implantación embrionaria, pueden combinarse con maduración *in vitro*.

Otra ventaja más de los ciclos naturales en fertilización *in vitro* es la manipulación de un solo embrión, lo que evita implicaciones legales y éticas a diferencia de otros ciclos de estimulación.

Las posibles desventajas son:

- Tasa elevada de cancelación debido a ovulación por el pico prematuro de hormona luteinizante.
- Se precisan más ciclos para lograr los mismos resultados que una FIV convencional.

- Alto riesgo de fallar en cada fase del proceso: no lograr recuperar el ovocito ni tener embriones para la transferencia, y cancelación del ciclo.

REFERENCIAS

1. Pelinck MJ, Hoek A. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2002;8:129-139.
2. Matsuura T, Takehara Y. Natural IVF cycles may be desirable for women with repeated failures by stimulated IVF cycles. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:163-167.
3. Edwards RG. IVF, IVM, natural cycle IVF, minimal stimulation IVF-time for a rethink. *Reproductive BioMedicine Online* 2007;15:106-119.
4. Ferraretti A, Goossens V, et al: European IVF Monitoring (EIM), Consortium for European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2013;28:2318-2331.
5. Zegers-Hochschild F, Adamson G. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology 2009. *Fertil Steril* 2009;92:1520-1524.
6. Veeck L. An atlas of human gametes and conceptuses. Parthenon Publishing, 1999.
7. Baart EB, Macklon NS. Ovarian stimulation and embryo quality. *Reprod Biomed Online* 2009;45-50.
8. Aanesen A, Nygren KG. Modified natural cycle IVF and mild IVF: a 10 year Swedish experience. *Reprod Biomed Online* 2010;156-162.
9. Mejía C, Moreno G. 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;78:617-620.
10. Martínez-Conejero JA, Simon C, et al. Is ovarian stimulation detrimental to the endometrium? *Reprod Biomed Online* 2007;15:45-50.