



Transferencia de embriones desvitrificados en ciclo endometrial natural: una alternativa amigable

RESUMEN

La transferencia de embrones desvitrificados es una alternativa de tratamiento en los ciclos de fertilización *in vitro* que debe efectuarse durante un periodo de receptividad endometrial óptimo. Durante el ciclo endometrial natural el endometrio se desarrolla con la estimulación hormonal endógena, es monitoreado por ecografía y el pico de hormona luteinizante se vigila con estudios de laboratorio seriados para lograr sincronizar el crecimiento endometrial y la transferencia de embrones desvitrificados en el periodo conocido como ventana de implantación. En la bibliografía hay poca evidencia acerca de este tema; comunicamos un caso de transferencia de embrones descongelados en un ciclo endometrial natural, que es una opción amigable para la paciente, la que la hace atractiva para las mujeres.

Palabras clave: vitrificación, vitrificación de embrones, ciclo natural endometrial.

Lincy Laura Cruz-Sánchez¹
Miguel Ángel Regalado-Hernández²
Zoe Gloria Sondón-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,
México, DF.

Devitrified embryo transfer in natural endometrial cycle: a friendly choice

ABSTRACT

Devitrified embryo transfer is a treatment choice in cycles of *in vitro* fertilization that has to be done during an optimal period of endometrial receptivity. During natural endometrial cycle, endometrium is developed under endogenous hormonal stimulation, monitored by echography and LH is monitored with serial laboratory studies for synchronizing the endometrial growing and devitrified embryo transfer in the period known as implantation window. In literature there are little evidence about this topic; we report a case of thawed embryo transfer in a natural endometrial cycle that is a friendly option for patient, which makes it attractive to women.

Key words: vitrification, embryo vitrification, endometrial natural cycle.

Recibido: 14 de enero 2015

Aceptado: 19 de abril 2015

Correspondencia

Dr. Jesús Daniel Moreno García
Servicio de Biología de la Reproducción Humana
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Félix Cuevas 540
03100 México, DF

Este artículo debe citarse como

Cruz-Sánchez LL, Regalado-Hernández MA, Sondón-García ZG, Moreno-García JD. Transferencia de embrones desvitrificados en ciclo endometrial natural: una alternativa amigable. Reproducción (Méjico) 2015;8:6-11.



ANTECEDENTES

La vitrificación de embriones en sus distintos estadios de desarrollo es una técnica utilizada de manera rutinaria en los laboratorios de los centros de reproducción humana de todo el mundo; esta técnica facilita el almacenamiento de los embriones en congelación a largo plazo y es de bajo costo. En 1983, cuando Trounson y Mohr reportaron el primer embarazo exitoso, así como el de nacidos vivos después de una transferencia de un embrión descongelado, inició una nueva etapa en los tratamientos de reproducción asistida. En estos últimos años se consiguieron resultados satisfactorios con la vitrificación embrionaria, con altas tasas de supervivencia y de implantación, lo que implica mejores tasas de embarazo para lograr el éxito de los procedimientos de transferencia de embriones descongelados.¹

La técnica de vitrificación es una criopreservación ultrarrápida, en la que se solidifica la solución crioprotectante en altas concentraciones; cuando ésta se enfriá a velocidades tan rápidas hasta llegar a -196°C resulta en un estado vidrioso. Con la vitrificación se busca minimizar la formación de cristales de hielo intra y extracelulares para reducir el daño celular, la toxicidad de las soluciones crioprotectoras y evitar un choque osmótico a las células.^{2,3} Además, es una técnica simple, rápida, segura y, lo más importante, sus altas tasas de supervivencia embrionaria permiten conservar el potencial de implantación muy similar al de los embriones frescos.^{4,5}

En los últimos años las tasas de embarazo con los procedimientos de reproducción asistida han mejorado y los costos de cada ciclo de fertilización *in vitro* han aumentado, por lo que los ciclos naturales son una alternativa para muchas mujeres que desean embarazarse, por ser más amigables, menos costosos y porque disminuyen el riesgo de sufrir las complicaciones frecuentes

de un ciclo estimulado, como los embarazos múltiples –porque el número de embriones a transferir se reduce– y el síndrome de hiperestimulación ovárica, por lo que en algunas pacientes es necesario congelar embriones para disminuir estas complicaciones.^{4,6,7}

En la actualidad existen diversos tratamientos para preparar el útero y que esté receptivo en el momento de la transferencia de los embriones descongelados. Para sincronizar el crecimiento endometrial con el día de la transferencia embrionaria, el objetivo principal debe ser la detección de la ventana de implantación, que es el periodo en el que hay mayor receptividad del endometrio para lograr el embarazo.⁷ Se dispone de diferentes protocolos para la preparación endometrial; principalmente se clasifican en tres grupos: ciclo natural con o sin inducción de la ovulación con gonadotropina coriónica humana (hCG), ciclos artificiales en los que el endometrio se prepara artificialmente al administrar medicamento exógeno, como estrógenos y progesterona con o sin agonistas de la GnRH, y ciclos estimulados, en los que el desarrollo folicular se apoya con medicamentos.⁸

Para determinar la ventana de implantación en un ciclo endometrial natural se vigila el pico de la hormona luteinizante que precede a la ovulación o el desarrollo del folículo dominante vía ecográfica; cuando llega a 16-20 mm se administra la gonadotropina coriónica humana (hCG).⁷

En un ciclo natural existe la posibilidad de cancelación de éste debido a una ovulación espontánea, no crecimiento del endometrio, etc. No obstante, al administrar medicamentos lo hace atractivo para las pacientes, además de la reducción del costo que esto implica.⁴

Comunicamos la transferencia de embriones congelados en un ciclo de preparación endometrial natural.

CASO CLÍNICO

Paciente de 33 años de edad, con infertilidad primaria de 13 años de evolución y diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

Menarquia a los 12 años, ciclos menstruales regulares 28 x 3, eumenorreica.

Factor cervical: *Mycoplasma-Ureaplasma-Chlamydia* negativos. Cultivo cervicovaginal negativo.

Factor uterino: la ultrasonografía basal reportó útero de contorno regular, miometrio homogéneo, dimensiones 68 x 44 x 55 mm, endometrio de 4 mm, ovario derecho de contorno regular, estroma homogéneo, dimensiones de 37 x 14 x 28 mm, volumen ovárico 8.5 cc, 10 folículos antrales. Ovario izquierdo de 32 x 45 x 60 con 11 folículos antrales.

Factor tuboperitoneal: la histerosalpingografía reportó permeabilidad tubaria bilateral

Factor endocrino ovárico: hormona folículo estimulante: 6.05 UI/L, hormona luteinizante: 0.09 UI/L, prolactina: 409 mUI/L, estradiol 73.4 pmol/L, hormona estimulante de la tiroides: 3.62 mUI/L.

Factor masculino: espermatobioscopia: volumen 2.5, densidad 45 mill/mL, movilidad A+B: 30%, morfología 3%, fragmentación de ADN 15%.

Antecedentes de importancia: tres inseminaciones fallidas, dos ciclos de maduración *in vitro* sin captura de ovocitos. En el último ciclo de estimulación con ciclo convencional se obtuvieron 16 ovocitos, de los que fertilizaron 11 mediante la técnica de inyección intracitoplasmática de espermatozoides, se transfirieron en ese ciclo dos embriones de ocho células calidad 1, con lo que se obtuvo un embarazo bioquímico. El excedente de ocho em-

briones de buena calidad en el día 3 de desarrollo se vitrificó. Para la vitrificación de los embriones se usó el Vit Kit® Freeze de Irvine Scientific, y se realizó atemperando una hora antes las soluciones de equilibrio y de vitrificación. Una vez atemperadas las soluciones a temperatura del laboratorio, los embriones se sumergieron en una gota de 50 µL de la solución de equilibrio durante 8 minutos; a continuación los embriones se trasladaron a una gota de 50 µL de la solución de vitrificación durante 30 segundos y finalmente los embriones se colocaron en el soporte de vitrificación Cryotop para después sumergirlo en nitrógeno líquido (N_2L) a 196°C hasta el día de su transferencia.

Valoración endometrial

El ciclo se inició con un ultrasonido basal en el día 2 del periodo menstrual, que valoró engrosamiento endometrial y conteo de folículos antrales. La paciente se citó nuevamente en siete días y el ultrasonido reveló grosor endometrial de 5 mm tipo B, con LH de 5.6 UI/L, ovario derecho de tres folículos, uno de 10 y dos de 8 mm, con folículo dominante (Figura 1). En el día 12 del ciclo se encontró LH de 8.04 UI/L y endometrio de 7 mm, el día 13 de estimulación: LH de 11.8 UI/L y endometrio de 8 mm (Figura 2); día 14 con LH de 49.5 UI/L y endometrio de 8 mm; día 15 del ciclo: LH de 29.5 UI/L, endometrio trilaminar de 8 mm (Figura 3), día 16 del ciclo: LH de 18 UI/L; se desvitrificaron cuatro embriones, de los que se transfirieron dos, uno de ocho células calidad 2 (Figura 4) y otro de 7 células 10% de fragmentación calidad 2. No se dio soporte de fase lútea. En la Figura 5 se resume el ciclo.

Desvitrificación

Para la desvitrificación de los embriones se utilizó el paquete Vitrification Thaw Solution® de Irvine Scientific; se realizó el protocolo indicado por la casa comercial. Antes de comenzar con la descongelación de los embriones

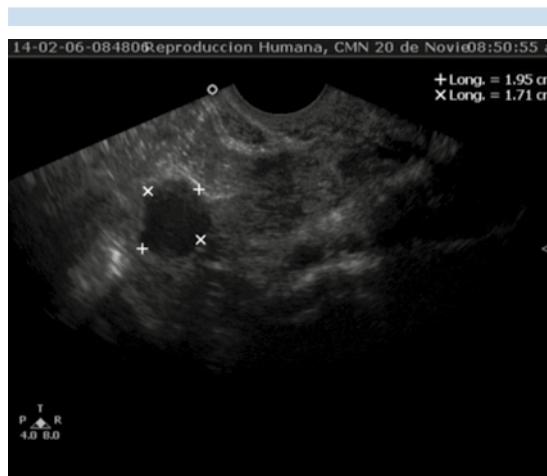


Figura 1. Folículo dominante.

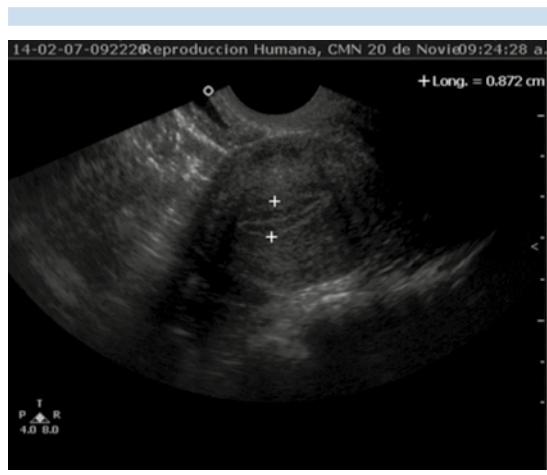


Figura 2. Endometrio en día 13.

se precalentó la solución de descongelación a 37°C durante 60 minutos, al mismo tiempo se atemperaron las soluciones de diluyente y lavado. Una vez atemperados los medios, el Cryotop (con los cuatro embriones) se retiró del nitrógeno líquido y se sumergió en una gota de 50 µL de la solución de descongelación a 37°C durante un minuto. Después los embriones se trasladaron a una gota de 50 µL de la solución de diluyente durante 4 minutos, para después

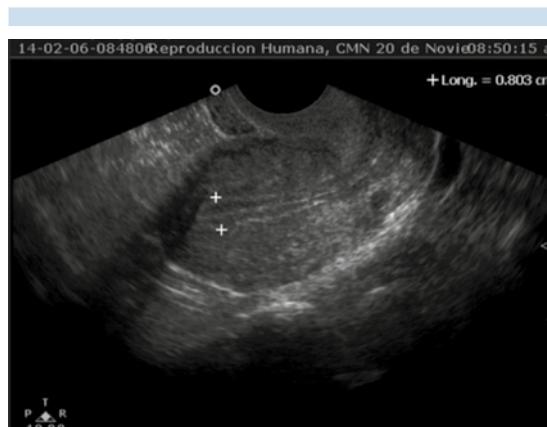


Figura 3. Endometrio trilaminar el día de la transferencia.



Figura 4. Embrión, siete células calidad 1.

pasar los embriones a dos gotas de 50 µL de la solución de lavado durante 4 minutos en cada gota y, al término del protocolo de descongelación, los embriones se cultivaron en medio G1.5 Plus (Vitrolife®) dentro del incubador con atmósfera de 6% CO₂, 5% O₂ y 89% N hasta el momento de la transferencia.

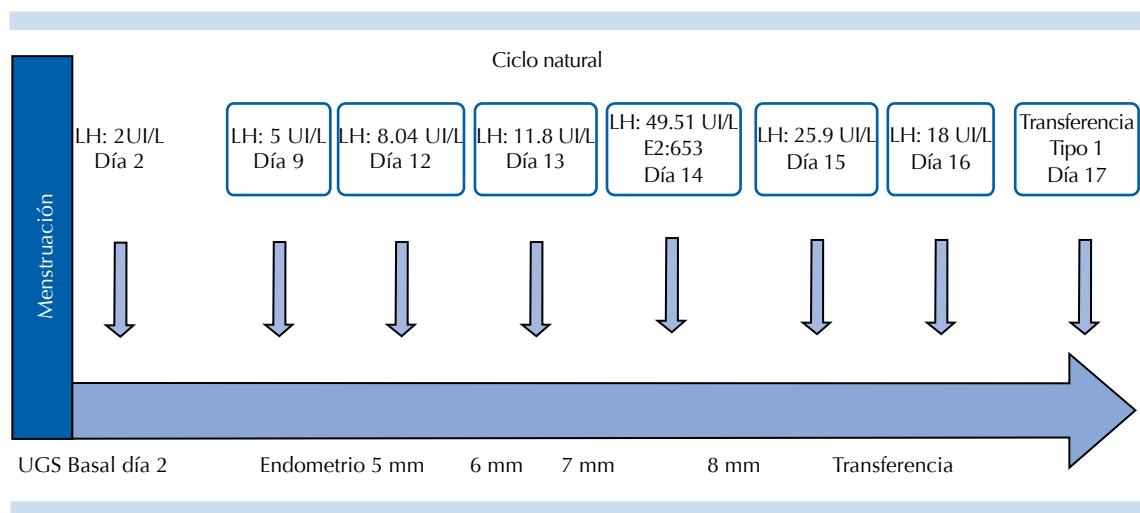


Figura 5. Esquema de un ciclo endometrial natural.

Resultados

Quince días después de la transferencia embrionaria la cuantificación de hCG fue de 305.78 mUI/mL, a las seis semanas postransferencia la longitud cráneo-caudal era de 0.53 mm, correspondiente a seis semanas de gestación, con saco gestacional de 1.51 x 1.94 x 1.05, frecuencia cardíaca fetal de 126 lpm, con adecuada reacción decidual, sin evidencia de hematomas ni desprendimientos.

DISCUSIÓN

La incorporación de la vitrificación a la práctica clínica en el campo de la Medicina Reproductiva ha mejorado los resultados de la supervivencia embrionaria, implantación y embarazo, por lo que es una herramienta para el almacenamiento de embriones en casos como: transferencias diferidas, riesgo de hiperestimulación y excedente de embriones en un ciclo de fertilización *in vitro*, como en el caso comunicado, que ofrece mayor oportunidad de lograr el embarazo con disponibilidad de embriones en el futuro en caso de no lograr el embarazo en su ciclo en fresco.

Es de vital importancia considerar la calidad embrionaria al momento de tomar la decisión para vitrificar, porque de ello depende que los embriones clasificados como óptimos o de buena calidad tengan mayor tasa de supervivencia al momento de la descongelación y así continuar con su desarrollo en cultivo, lo que aumenta el potencial de implantación para lograr el embarazo.⁹

En la actualidad existen diversos esquemas de preparación endometrial, entre los que se administran fármacos y los naturales, en los que el objetivo es encontrar sincronía entre el estadio de desarrollo embrionario con el crecimiento endometrial en el día de la transferencia.³ Para la preparación de estos esquemas se requieren varios días de aplicación de medicamento por vía oral e intramuscular o subcutánea, que es costoso y doloroso.⁸ En este caso, realizar un ciclo endometrial natural a la paciente ofreció, entre otras ventajas, no administrar ningún tipo de medicamento, porque únicamente se requirió la vigilancia estrecha y de la hormona luteinizante seriada para detectar el pico de la misma y, de esta manera, determinar el día de la trans-



ferencia embrionaria, que en este caso fue tres días posteriores al pico de hormona luteinizante, con grosor endometrial de 8 mm trilaminar. Sin embargo, este tipo de esquemas está limitado a las mujeres con ciclos regulares y ovulación comprobada, aunque también es posible que ocurran problemas al momento de realizar la sincronía entre el endometrio y la transferencia. En ocasiones no puede lograrse que el crecimiento del endometrio sea adecuado, lo que es motivo para cancelar el ciclo.

No se dio soporte de fase lútea con base en que no se alteran los mecanismos bioquímicos para la formación de progesterona por el cuerpo lúteo, lo que hizo al procedimiento amigable para la paciente.

Estos esquemas pueden ser una alternativa para las pacientes por las ventajas comentadas, además de realizar una transferencia embrionaria en condiciones lo más similares al estado fisiológico natural, lo que evita la exposición de los embriones a concentraciones de estrógenos extremadamente elevadas que podrían ser embriotóxicas y perjudiciales para la receptividad del endometrio.³

CONCLUSIONES

Los ciclos endometriales naturales para transferencia de embriones congelados-descongelados son una alternativa en cuanto a costo, porque no se requiere administrar medicamentos exógenos ni soporte de fase lútea, lo que es amigable para las pacientes. Para lograrlo se debe monitorizar el crecimiento folicular, el crecimiento endometrial y determinar el pico de la hormona luteinizante

para sincronizarlos con el estadio embrionario en el día de la transferencia, con lo que se logran resultados iguales o incluso mejores que con la transferencia embrionaria en fresco.

Se requieren más casos para comparar la eficacia, la tasa de embarazo y de nacidos vivos al realizar transferencia de embriones descongelados con ciclos de preparación endometrial y ciclos endometriales naturales.

REFERENCIAS

1. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983;305:707-709.
2. Gelbaya TA, Nardo LG, Hunter HR, Fitzgerald CT, et al. Cryopreserved-thawed embryo transfer in natural or down-regulated hormonally controlled cycles: a retrospective study. *Fertil Steril* 2006;85:603-609.
3. Veleva F, Orava M, Nuojua-Huttunen S, Tapanainen JS Martikainen H. Factors affecting the outcome of frozen-thawed embryo transfer. *Human Reprod* 2013;28:2425-2431.
4. Shaw JM, Jones GM. Terminology associated with vitrification and other cryopreservation procedures for oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2003;9:583-560.
5. Elnaha A, Alcolak E, Marar EA, Elnahas T, et al. Vitrification of human oocytes and different development stages of embryos: An overview. *Middle East Fertility Society Journal* 2010;15:2-9.
6. Teoh PJ, Maheshwari A. Low-cost *in vitro* fertilization: current insights Review. *Int J Women's Health* 2014;6:817-827.
7. Vogel JM, Faundes Hardy DG, Petta CA. Natural cycle and endometrial preparation protocols for frozen embryo transfer. *Textbook of Minimal Stimulation IVF. Milder, Mildest or back to nature. Cap 18, pags. 114-121.*
8. Ghobara T, Vandekerckhove P. Cycles regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1.
9. Groenewoud ER, et al. Cryo-thawed embryo transfer: natural versus artificial cycle. A non-inferiority trial (ANTARCTICA trial). *BMC Women's Health* 2012;12:27.