



REPORTE DE CASO

NACIMIENTO A PARTIR DE FERTILIZACIÓN IN VITRO EN CICLO NATURAL

Birth following *in-vitro* fertilization in a natural cycle

Elkin Lucena, M.D., BMR, Carolina Lucena, BS, BMR**, Alejandro Rojas, M.D., BMR***, Oscar Lombana, M.D., BMR***, Zulma Suarez, BS, BMR****, Sandra Mojica, BS, BMR+, Angela Maria Saa, BS, BMR+, Diana Bernal, BS, BMR++, Abby Moran, BS, BMR+++.*

Recibido: febrero 28/06 - Revisado: abril 17/06 - Aceptado: mayo 11/06

RESUMEN

El ciclo natural combinado con fertilización *in vitro* (FIV) y transferencia embrionaria está mostrando ser una opción de gran beneficio especialmente para pacientes mayores de 35 años, ya que se disminuye el costo del tratamiento por la facilidad de no utilizar hormonas para estimulación ovárica y por tanto se elimina el riesgo de la utilización de hormonas exógenas, con el beneficio adicional de transferir los embriones obtenidos en un ambiente endometrial libre del efecto de la estimulación.

Objetivo: describir el embarazo y nacimiento de un niño sano como resultado de fertilización *in vitro* en un ciclo menstrual normal sin utilización de estimulación exógena de gonadotropinas.

Procedimiento: se realizó seguimiento folicular por ecografía a una paciente con factor tuboperi-

toneal, hasta que el folículo dominante alcanzó un tamaño de 16 mm y grosor endometrial mayor de 14 mm. Se aplicaron 10.000 UI de hCG y 36 horas después se realizó aspiración folicular. El folículo dominante con un oocito en metafase II (MII), se fertilizó por ICSI y a las 48 horas de cultivo, el embrión obtenido fue transferido al útero previa preparación endometrial.

Resultados: se obtuvo un óvulo en MII, el cual fertilizó después de ICSI y se transfirió un embrión en 4 blastómeras grado I a las 48 h de la aspiración. Doce días después de la transferencia embrionaria se realiza prueba de embarazo cuantitativa con un resultado positivo y nacimiento de un bebé sano.

Conclusiones: la obtención de un óvulo maduro sin estímulo hormonal y transferencia embrionaria en ciclo natural, ofrece una nueva alternativa al tratamiento de infertilidad independiente de la edad.

Palabras clave: oocito maduro, inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI), endometrio, gonadotropinas, ciclo menstrual normal.

* Director científico.

** Directora División de Investigación y Desarrollo

*** Ginecólogos

**** Directora Programa Óvulo Donado

+ Embriólogas

++ Directora programa Madres del Futuro

+++ Coordinadora de pacientes

Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad – CECOLFES

Calle 102 No. 15-15 Bogotá – Colombia, Sur América

Teléfono (571) 6101569

Fax (571) 6105184

Correo electrónico: cecolfes@colomsat.net.co

SUMMARY

The natural cycle combined with *in-vitro* fertilization (IVF) and embryo transfer (ET) has been shown

to be an option providing great benefits, especially for patients aged more than 35 since treatment costs become reduced as hormones for controlled ovarian stimulation (COH) are not used and the risks of using gonadotropins are also avoided. Another benefit lies in embryos being transferred into an endometrial environment free of COH side effects.

Aim: describing successful pregnancy and the live birth of a healthy baby following IVF without COH in a natural cycle.

Procedure: a follicular ultrasound follow-up was performed on a patient having peritoneal tubal factor until the dominant follicle reached 16 mm and her endometrial thickness was over 14 mm. She then received 10,000 UI hCG and 36 hours later she underwent egg retrieval. A metaphase II (MII) oocyte was recovered from the dominant follicle and fertilized by ICSI. The embryo so obtained was then transferred to the uterus after 48 hours of culture, following previous endometrial preparation.

Results: a MII oocyte was recovered and fertilized by ICSI. It was transferred into the uterus when it reached the 4 blastomere grade I stage 48 hours after being retrieved. A quantitative pregnancy test was performed twelve days after the ET, resulting in a positive hCG. A healthy baby was born nine months later.

Conclusions: obtaining a mature oocyte without hormonal stimulation and then performing an embryo transfer in a natural cycle offers a new alternative for assisted reproductive techniques.

Key words: mature oocyte, ICSI, normal menstrual cycle, endometrium, gonadotropins.

INTRODUCCIÓN

A partir del primer nacimiento de fertilización *in vitro* (FIV) logrado en un ciclo natural por Steptoe y Edwards en 1978, la estimulación exógena del ovario con gonadotropinas ha reemplazado esta opción con la obtención de oocitos maduros para realizar FIV^{1,2} y por tanto con mayor disponibilidad

de embriones para transferir. Sin embargo estos tratamientos tienen efectos adversos entre los cuales, el principal, es el riesgo de presentar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), especialmente en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) como causa de infertilidad.^{1,3,4} En estas pacientes se presentan niveles altos de estrógenos que tienen una influencia negativa en la maduración del oocito dentro del ovario.

En recientes años ha resurgido el interés por el ciclo natural aprovechando la eficiencia de la tecnología de FIV, en cuanto a ecografía, aspiración folicular y medios de cultivo para desarrollo embrionario, con varias ventajas sobre el FIV convencional, como evitar el uso de drogas para estimulación, protocolos más simples y menos costo del tratamiento, además de contar con un endometrio libre de los efectos adversos de las elevadas concentraciones de estrógenos asociadas con la estimulación ovárica.⁵

En este artículo reportamos el nacimiento de un niño sano después de la obtención de un oocito en ciclo natural, fertilización *in vitro* por ICSI y transferencia al útero del embrión obtenido.

MATERIALES Y MÉTODOS

En mayo de 2000, consulta a CECOLFES (Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad) Institución privada de referencia para manejo de infertilidad, ubicada en Bogotá, Colombia, una paciente de 37 años, con factor tuboperitoneal como causa de infertilidad y logra un embarazo y nacimiento en el segundo tratamiento FIV de estimulación ovárica con citrato de clomifeno y gonadotropina menopausica humana (HMG). Cinco años después regresa a consulta con el interés de lograr su segundo embarazo, para lo cual se sugiere por las posibilidades económicas de la pareja, ingresar al programa de “fertilización *in vitro* en ciclo natural”, en el cual no tendrá que utilizar hormonas para estimulación ovárica y por tanto se reducen los costos. El primer día de la menstruación se practicó ecografía transvaginal para determinar la reserva ovárica y descartar

la presencia de quistes de ovario, como también medición de niveles séricos de FSH y LH, con valores de 9 y 4 mUI/ml, respectivamente. Un seguimiento folicular es realizado desde el día 8 hasta que el folículo dominante alcanzó un tamaño de aproximadamente 16 mm y un grosor endometrial mayor de 14 mm, en este momento se aplicaron 10.000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG) y 36 horas después se realizó aspiración folicular utilizando aguja de aspiración Cook® Australia, 19 g, 35 cm y una presión de 120 mm Hg con guía ecográfica transvaginal, utilizando un ecógrafo Hitachi (EUB-405) con transductor 6,5 MHz.

La muestra de semen fue recolectada el día de la aspiración y capacitada 2 horas antes de realizar el ICSI. El cultivo del óvulo fertilizado y posterior embrión es realizado en medio G1 PLUS versión III por 48 h en incubadora con 5% CO₂ a 37°C.

Transferencia y soporte de fase lútea: la transferencia de un embrión de 4 blastómeras grado I fue realizada a las 48 h post aspiración del oocito madurado *in vivo* y fertilizado por ICSI. Para este procedimiento se utilizó un catéter *soft frydman set echo*® (Laboratoire CCD, París, Francia) bajo guía ecográfica abdominal.

La fase lútea fue soportada con 6 mg de valerato de estradiol, Schering Colombiana, S.A. y 100 mg de progesterona natural intramuscular diarios desde el día de la aspiración hasta la detección de β HCG.

La detección de β HCG fue realizada en suero por técnica de quimioluminiscencia el día 12 post transferencia y el embarazo clínico fue confirmado por la presencia de saco gestacional por medio de ecografía transvaginal.

RESULTADOS

En la **tabla 1** se muestra la secuencia de eventos relacionados con la fertilización *in vitro* en ciclo natural de la paciente en mención que culminan el 26 de noviembre de 2005 con el nacimiento de un varón de 3.530 gr de peso y 52 cm a las 38 semanas de gestación por cesárea, sin ninguna complicación.

Tabla 1. Descripción de secuencia de eventos en el programa de “fertilización *in vitro* en ciclo natural” en CECOLFES, Bogotá Colombia 2005.

	Paciente 1
Número de folículos en día 1	Ovario derecho 5 Ovario izquierdo 10
Día HCG	8
Folículo dominante	16 mm
Grosor endometrial	14 mm
Número de oocitos aspirados	1 (MII)
ICSI	Día aspiración
Transferencia	48 horas post aspiración
Calidad embrionaria	4 blastómeras grado I
HCG 12 días post transferencia	112 mUI/ml
Embriocardia	Positiva

DISCUSIÓN

El reporte de este caso, nos muestra la importancia del ciclo natural en cuanto a la calidad del oocito maduro *in vivo* y su potencial capacidad de desarrollo embrionario una vez fertilizado. El número de oocitos obtenidos no fue el esperado a pesar de haber observado más de 5 folículos en fase de reclutamiento y quizá el factor edad (42 años) influya en este resultado, como también, que no se trataba de una paciente con SOP, en quienes el número de folículos esperado es en promedio de 11 en pacientes menores de 35 años, como lo reportan varios grupos.^{3,6}

El éxito en la obtención del folículo dominante coincide con los resultados de Paulson *et al*,² con una recuperación del 85% del folículo dominante con fertilización de 92%. Sin embargo la cancelación del tratamiento en curso antes de la aspiración folicular, puede ocurrir por un aumento prematuro

de LH endógeno.⁷ En ciclo estimulado las causas de cancelación incluyen: la ausencia de respuesta del ovario, un inadecuado aumento de estradiol o el desarrollo de un quiste folicular.^{8,9}

La administración de HCG 36 horas antes de la aspiración folicular mejora la competencia de maduración y desarrollo del oocito y por tanto incrementa la tasa de embarazo³, además de permitir sincronizar el momento de la aspiración. Sin embargo, Söderstrom *et al*,⁴ afirman que la utilización de HCG 36 horas antes de la aspiración no tiene ningún efecto benéfico en cuanto al número de oocitos recuperados, maduración, fertilización o tasa de clivaje.^{3,10}

La ventaja de obtener un oocito madurado *in vivo* se manifiesta en cuanto a sus características de maduración, no solo nuclear sino citoplasmática y por tanto su potencial de fertilización y desarrollo embrionario. El evento principal de la maduración nuclear es el rompimiento de la membrana nuclear de la vesícula germinal y separación de los cromosomas homólogos de los cuales, la mitad son extruidos en el primer cuerpo polar, que lo identifica morfológicamente en metafase II.^{11,12} La maduración del oocito y su calidad en cuanto a su maduración nuclear está caracterizada por la calidad de la cromatina y presencia de un huso acromático funcional que asegure la fidelidad en la segregación de los cromosomas y una madurez citoplasmática que lo prepara para la fertilización y desarrollo embrionario temprano, gracias al RNA sintetizado y acumulado durante el período de crecimiento del oocito, por tanto el metabolismo del oocito es caracterizado por una activa transcripción y translación durante el periodo pre-ovulatorio.^{1,13} Los cambios ocurridos durante este período son también regulados por el papel mediador de las células de la granulosa y su respuesta a las gonadotropinas que no solo controla la madurez nuclear sino también la citoplasmática.^{12,14,15}

Este caso nos confirma la importancia de la calidad endometrial en un ciclo natural y una apropiada sincronización entre embrión y ventana endome-

trial,^{2,16} además de todos los factores *in vivo* que influyen en el desarrollo de un oocito competente, lo cual favorece el desarrollo del embrión logrado a partir de un folículo reclutado naturalmente como el mejor y de mayor competencia.^{17,18}

El ciclo natural presenta varias ventajas frente al ciclo estimulado, en especial, al no requerir monitoreo diario del ciclo, lo que reduce los costos a la pareja y a la clínica de infertilidad, se reduce el estrés y ansiedad, al no preocuparse por la respuesta de sus ovarios a las inyecciones de gonadotropinas y disminuye los riesgos a corto y largo plazo de uso de estimulación ovárica.⁸

Olivennes y Frydman (1998) han propuesto al FIV en ciclo natural como un “FIV amigable”, en donde el costo del tratamiento puede ser más accesible ofreciendo todas las ventajas descritas a las pacientes.¹⁹

Es evidente que pacientes mayores y pobres respondedoras como en nuestro caso, serán beneficiadas con este tratamiento, mejorando así sus expectativas y tasas de embarazo.

REFERENCIAS

1. Cha KY, Chian RC. Maturation in vitro of immature human oocytes for clinical use. *Hum Reprod* 1998;4:103-20.
2. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso T, Lobo RA. Factors affecting pregnancy success of human in-vitro fertilization in unstimulated cycles. *Hum Reprod* 1994;9:1571-5.
3. Chian RC, Buckett WM, Too LL, Tan SL. Pregnancies resulting from in vitro matured oocytes retrieved from patients with polycystic ovary syndrome after priming with human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1999;72:639-42.
4. Soderstrom-Anttila V, Makinen S, Tuuri T, Suikkari AM. Favourable pregnancy results with insemination of in vitro matured oocyte from unstimulated patients. *Hum Reprod* 2005;20:1534-40.
5. Nargund G, Waterstone J, Bland M, Philips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod* 2001;16:259-62.

6. Child TJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B, Tan SL. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated normal ovaries, polycystic ovaries, and women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;76:936-42.
7. Grondahl C, Breinholt J, Wahl P, Murray A, Hansen TH, Faerge I, et al. Physiology of meiosis-activating sterol: endogenous formation and mode of action. *Hum Reprod* 2003;18:122-9.
8. Bassil S, Godin PA, Donnez J. Outcome of in-vitro fertilization through natural cycle in poor responders. *Hum Reprod* 1999;14:1262-5.
9. Janssens RM, Lambalk CB, Schats R, Schoemaker J. Successful in-vitro fertilization in natural cycle after four previously failed attempts in stimulated cycles: case report. *Hum Reprod* 1999;14:2497-8.
10. Lin YH, Hwang JL, Huang LW, Mu SC, Seow KM, Chung J, et al. Combination of FSH priming and hCG priming for in-vitro maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 2003;18:1632-6.
11. Combelles CM, Albertini DE, Racowsky C. Distinct microtubule and chromatin characteristics of human oocyte after failed in-vivo and in-vitro meiotic maturation. *Hum Reprod* 2003;18:2124-30.
12. Jones K. Turning it on and off: M-phase promoting factor during meiotic maturation and fertilization. *Mol Hum Reprod* 2004;10:1-5.
13. van Santbrink E. Is there a future for ovulation induction in the current era of assisted reproduction? *Hum Reprod* 2003;18:2499-502.
14. Chian RC, Buckett WM, Addul Jalil AK, Son WY, Sylvestre C, et al. Natural-cycle in vitro fertilization combined with in vitro maturation of immature oocytes is a potential approach in infertility treatment. *Fertil Steril* 2004;82:1675-8.
15. Goud PT, Goud AP, Qian C, Laverge H, Van der Elst J, Sutter P, et al. In-vitro maturation of human germinal vesicle stage oocyte: role of cumulus cell and epidermal growth factor in the culture medium. *Hum Reprod* 1998;13:1638-44.
16. Russell JB, Knezevich KM, Fabian KF, Dickson JA. Unstimulated immature oocyte retrieval: early midfollicular endometrial priming. *Fertil Steril* 1997;67:616-20.
17. Miyara F, Aubriot FX, Glissant A, Nathan C, Douard S, Stanovici A, et al. Multiparameter analysis of human oocytes at metaphase II stage after IVF failure in non-male infertility. *Hum Reprod* 2003;18:1494-503.
18. Morgia F, Sbracia M, Schimberni M, Giallonardo A, Piscitelli C, Giannini P, et al. A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;81:1542-7.
19. Olivennes F, Frydman R. Friendly IVF: the way of the future? *Hum Reprod* 1998;13:1121-4.