



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN DE CONJUNTO

Fecundación in vitro (FIV) en ciclo natural: del origen de la FIV a la práctica asistencial actual



P. Carrillo Torres*, A. Goday Cibeira, B. Hernández Dacruz y G. Casals Soler

Unidad de Reproducción Humana Asistida, Servicio de Ginecología. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 17 de mayo de 2021; aceptado el 3 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 30 de octubre de 2021

PALABRAS CLAVE

FIV en ciclo natural;
FIV en ciclo natural
modificado;
Baja reserva ovárica;
Reserva ovárica
normal;
Tasa de implantación;
Tasa de embarazo

Resumen El principio básico de la fecundación in vitro en ciclo natural (FIV-CN) recae en el reclutamiento mediante la selección folicular espontánea, minimizando la manipulación del ciclo de la mujer. Recientemente esta técnica ha suscitado mayor interés y se han puesto en valor muchas de sus ventajas respecto a la FIV convencional (FIVc). FIV-CN y FIVc son tratamientos complementarios que permiten ampliar el espectro terapéutico en las parejas con indicación de FIV. La FIV-CN constituye un tratamiento a considerar especialmente en la paciente con mal pronóstico para la FIVc por baja reserva ovárica. La edad es su principal factor pronóstico y los resultados son aceptables hasta los 40 años. El principal factor limitante de la FIV-CN es el riesgo de cancelación por ovulación, que puede reducirse mediante diferentes estrategias. No obstante, los resultados por transferencia embrionaria son satisfactorios en diferentes series publicadas.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Natural cycle IVF;
Modified natural
cycle IVF;
Low ovarian reserve;
Normal ovarian
reserve;
Implantation rate;
Pregnancy rate

Natural cycle in vitro fertilization (IVF): from the origins of IVF to current healthcare practice

Abstract The basic principle of natural cycle in vitro fertilization (NC-IVF) lies in recruitment through spontaneous follicular selection, avoiding or minimizing the use of drugs and manipulation of the woman's cycle. In recent years, this technique has attracted growing interest and many of its advantages over conventional IVF (cIVF) have been highlighted. NC-IVF and cIVF should be considered complementary treatments, which broaden the therapeutic spectrum for couples for whom IVF is indicated. NC-IVF could be considered in patients with poor prognosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pcarrillo@clinic.cat (P. Carrillo Torres).

for cIVF due to low ovarian reserve. Age is the main prognostic factor and results are acceptable up to 40 years of age. The main limiting factor is the risk of cancellation due to ovulation, which can be reduced through different strategies. Pregnancy rate per embryo transfer results are encouraging.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La fecundación in vitro (FIV) en ciclo natural (FIV-CN) consiste en la monitorización de la foliculogénesis de un ciclo espontáneo de la mujer hasta el desarrollo de un folículo dominante para la obtención de un ovocito, que posteriormente será fecundado y el embrión resultante será transferido a la cavidad uterina¹. El primer embarazo humano logrado con FIV en 1978 se consiguió mediante esta técnica². Desde entonces, el desarrollo de fármacos para la estimulación ovárica ha permitido realizar FIV en ciclos polifoliculares, permitiendo la recuperación simultánea de varios ovocitos, la fecundación y obtención de varios embriones, que a su vez posibilita la selección embrionaria y la vitrificación de los embriones restantes, permitiendo varias transferencias embrionarias en un mismo ciclo. Las ventajas del ciclo de FIV convencional (FIVc) mediante estimulación ovárica son evidentes. Sin embargo, en los últimos años, la FIV-CN ha experimentado un interés creciente como tratamiento alternativo a la FIVc en diferentes situaciones clínicas³.

En este artículo de revisión se pretende realizar una actualización sobre el conocimiento disponible en FIV-CN. A continuación, detallaremos los principios básicos y avanzados de esta técnica, atendiendo a sus ventajas e inconvenientes, sus potenciales indicaciones, su tasa de éxito en distintos contextos, así como los resultados perinatales obtenidos.

Definición y protocolos de FIV-CN

El principio fundamental de la FIV-CN se basa en la monitorización del crecimiento folicular, minimizando la manipulación del ciclo de la mujer y obteniendo un óvulo fruto de la selección folicular espontánea, para ser fecundado y transferir el embrión resultante al útero de la mujer⁴. Para ello, será fundamental una adecuada monitorización folicular ecográfica y hormonal seriada, y la inducción de la descarga ovulatoria en el momento ideal, es decir, con la mayor probabilidad de obtener un ovocito maduro y antes de que se produzca la ovulación prematura (fig. 1). Ello requiere un conocimiento específico de esta técnica, cuya monitorización y desarrollo es sustancialmente diferente de la FIVc.

La International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction (ISMAAR), en 2007, definió la FIV-CN como aquella técnica de FIV sin uso de medicación y FIV-CN modificado (FIV-CNM) la que incorpora el uso de medicación

para inducir la maduración ovocitaria final o para disminuir el riesgo de ovulación prematura⁵. No obstante, la incorporación rutinaria de un fármaco como *trigger* ovulatorio hace que el tratamiento no sea ya puramente «natural» y habitualmente nos referimos a FIV-CN cuando no incorpora gonadotropinas u otros fármacos para estimular el crecimiento folicular, permitiendo el reclutamiento natural del folículo, aunque puede incorporar una inyección única de antagonistas de la GnRH (antGnRH) u otro fármaco para prevenir la ovulación precoz, así como el *trigger* ovulatorio con hCG. En cambio, nos referiremos a FIV-CNM al ciclo natural suplementado con gonadotropinas u otros fármacos estimuladores de la ovulación, tal como realizaremos en esta revisión y de forma análoga a la nomenclatura utilizada por otros autores^{1,3}.

El principal factor limitante de la FIV-CN es la elevada tasa de cancelación por ciclo, es decir, la menor probabilidad de que un ciclo iniciado finalice en una transferencia embrionaria. Según los datos publicados en series de casos y estudios de cohortes, esta tasa oscila entre un 15 y 71% de los CN iniciados^{3,6}. La tasa de transferencia por ciclo iniciado es fundamental para la efectividad de la FIV-CN¹. El análisis de datos procedentes de los registros de la Society for Assisted Reproductive Technology (SART) y Clinical Outcome Reporting System (CORS) muestran una tasa de transferencia por ciclo iniciado del 36,6%⁷, mientras que otros autores reportan tasas de 42,1 al 46,5%^{8,9}. Los diferentes pasos limitantes de la FIV-CN son:

- Desarrollo folicular anómalo o ciclo anovulatorio: tras iniciar la monitorización del ciclo, no se consigue objetivar el desarrollo de un folículo dominante o se determina una evolución anómala de los niveles hormonales del ciclo (descenso de estradiol, niveles excesivos de LH desde el inicio de la monitorización del ciclo, etc.).
- Ovulación prematura: detección de la ovulación del folículo dominante, durante la monitorización folicular o generalmente el día de la punción folicular, en la ecografía que se realiza inmediatamente antes del procedimiento.
- No obtención de ovocito en la punción folicular: la tasa de recuperación de un ovocito por folículo es limitada.
- Obtención de un ovocito inmaduro, no fecundación del ovocito o no desarrollo embrionario.
- No obstante, si tras estos pasos limitantes de la técnica se obtiene un embrión apto para transferir, la tasa de implantación embrionaria es superior a la de la FIVc^{1,7,10}. Por tanto, las parejas que realizan FIV-CN deben estar bien

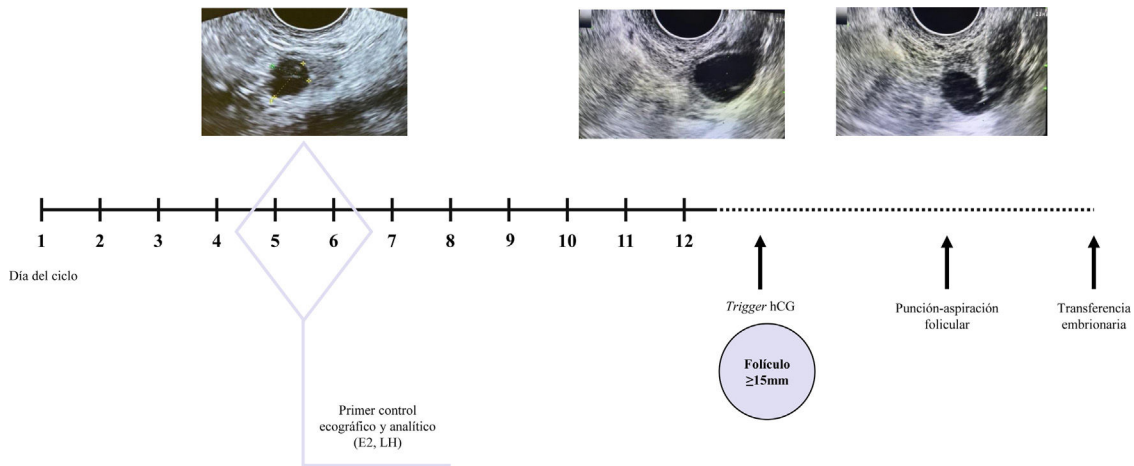


Figura 1 Protocolo de FIV-CN del Hospital Clínic de Barcelona.

informadas de las limitaciones de la técnica, ya que en caso contrario se puede generar frustración y malestar, especialmente cuando han realizado previamente tratamientos como la FIVc, en los que la tasa de cancelación suele venir condicionada por la capacidad de respuesta a la estimulación ovárica y no por los aspectos señalados aquí. Ambos tratamientos presentan grandes diferencias y, antes de iniciar la FIV-CN, deben quedar bien claros los objetivos de esta técnica, su necesidad de monitorización estricta y la eventual cancelación en cada etapa del ciclo. Estos inconvenientes quedan compensados por las ventajas que señalaremos posteriormente y que constituyen el motivo por el que indicamos este tratamiento y defendemos su uso en determinadas situaciones clínicas.

A continuación, se revisará la evidencia disponible actual sobre los diferentes apartados del tratamiento de FIV-CN. Existen diferentes estrategias reportadas, por lo que los datos sobre monitorización y uso de fármacos de las principales series publicadas se resumen en la [tabla 1](#) ^{8,9,11-32}.

Monitorización de la fase folicular

Existen múltiples protocolos de seguimiento con diferencias en cuanto al día de inicio de la monitorización, a la periodicidad de los controles y a los criterios para la administración del *trigger* ovulatorio. Según diferentes autores, la monitorización folicular se puede iniciar entre los días 5 y 12 del ciclo ([tabla 1](#)) ^{8,9,11-32}, aunque el inicio de los controles debería estar determinado por la duración del ciclo de la paciente y por la evolución de ciclos previos. Cada control folicular habitualmente incluye analítica hormonal sérica con determinación de estradiol y LH, y control ecográfico del diámetro folicular y del grosor endometrial. Una vez se ha destacado un folículo dominante, los controles se realizan cada 24-48 h. La administración del *trigger* se indica habitualmente cuando el folículo alcanza un tamaño superior a 15 mm y se observan niveles de estradiol concordantes. Las diferentes pautas de monitorización descritas en la literatura se resumen en la [tabla 1](#) ^{8,9,11-32}.

En la FIV-CN, las concentraciones séricas de E2, P y LH están significativamente más elevadas en las pacientes

que ovularon precozmente comparadas con aquellas que llegaron a la punción folicular, pero el diámetro folicular no resultó diferente entre ambos grupos³³. Un descenso preovulatorio del estradiol sérico superior al 10% también constituye un marcador predictivo de ovulación precoz³⁴. A continuación, se detallarán las diferentes estrategias para reducir la tasa de cancelación por ovulación precoz.

Prevención de la ovulación prematura

El riesgo de ovulación precoz es uno de los principales factores limitantes del éxito de la FIV-CN. Se han reportado tasas de ovulación prematura de entre el 6,8 y el 20,6%^{1,3,20,29}. Existen 3 estrategias farmacológicas para reducir este riesgo: antGnRH, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y citrato de clomifeno.

La estrategia más ampliamente utilizada es evitar el desarrollo de un pico de LH endógeno mediante la administración de antGnRH⁶. Se puede administrar una dosis de antGnRH si se detecta un pico de LH (definido como un valor que excede el 180% del valor basal) el día de la administración del *trigger* ovulatorio²⁰. Si el pico de LH se desencadena con un diámetro folicular < 15 mm, debe añadirse terapia de rescate con gonadotropinas hasta alcanzar los criterios para la administración del *trigger* ovulatorio^{20,29}.

Otra estrategia es la administración de AINE para la inhibición de la ciclooxigenasa que cataliza la síntesis de la prostaglandina E2, inhibiendo el proceso inflamatorio desencadenado por el pico de LH y que finaliza con la rotura de la pared folicular. La administración de indometacina o ibuprofeno antes o al inicio de la elevación de la LH puede posponer la ovulación mediante este mecanismo³⁵. El ibuprofeno reduce la concentración de PGE2 e IL-8 en líquido folicular¹. La administración por vía oral de ibuprofeno 400 mg/8 h al detectarse una concentración sérica de LH superior a 10 UI/l el día del *trigger* y mantenido hasta la punción folicular se asoció a una tasa de ovulación prematura similar al grupo control sin elevación de LH y que no recibió AINE³². Las tasas de recuperación de ovocito maduro y de implantación, y la calidad embrionaria fueron también similares en ambos grupos³⁶. El tratamiento por vía oral mediante indometacina 50 mg/8 h actuaría mediante un

Tabla 1 Monitorización y administración de fármacos en la FIV-CN y FIV-CNM. Resumen de los datos reportados en las principales series publicadas

	Inicio monitorización (día del ciclo) ^a	Periodicidad de los controles (h)	AntGnRH (criterio de inicio)	Estimulación (criterio de inicio)	Trigger (criterio para administración)	FIV/ICSI	Estadio embrionario en TE	Suplementación de fase lútea (dosis)
Levy et al. ⁷¹ 1991	–	24	No	No	hCG (4.000 UI)	–	–	–
MacDougal et al. ⁶⁹ , 1994	2-7	24	No	CC 100 mg/24 h los días 2-6 del ciclo	hCG (5.000 UI IM) (F > 17 mm)	–	–	–
Ingerslev et al. ⁷² , 2001	3-7	24-48	No	CC 100 mg/24 h los días 3-7 del ciclo	hCG (5.000 UI IM) (F > 20 mm)	ICSI	–	–
Pelinck et al. ¹² , 2007	3-8	24-48	AntGnRH (F > 14 mm)	FSH 150 UI/24 h (F > 14 mm)	hCG (10.000 UI IM) (F > 18 mm ± E2 > 1.060 pmol/l)	FIV	D+3	hCG (1500 UI días +5, +8 y +11 PP)
Phillips et al. ¹³ , 2007	6	24-48	AntGnRH (F > 14mm)	HMG 150 UI (F > 14 mm)	hCG (5000 UI IM) (F > 17 mm)	ICSI	D+2-3	hCG (días +2 y +4 PP) + PVM
Tomazevic et al. ¹⁴ , 2007	9	24	No	No	hCG (5.000 UI IM) (F > 17-22 mm + E2 390 pmol/l-1.200 pmol/l)	FIV	B	hCG (día +9 de hCG)
Aanesen et al. ⁸ , 2010	9	24	No	No	hCG (5.000 UI) (F 17-19 mm + E2 500-750 pmol/l)	FIV/ICSI	D+2	No
Lou et al. ¹⁵ , 2010	3	48	No	HMG 150UI (3. ^{er} día del ciclo)	hCG (10.000 UI IM) (F ≥ 17 mm)	FIV	D+3	P (40 mg/24 h)
Bensdorp et al. ¹⁶ , 2013	8-10	24-48	AntGnRH (F > 14 mm)	FSH 150 UI/24 h (F > 14 mm)	hCG (10.000 UI IM) (F ≥ 17 mm o LH > 30 con F > 15 mm)	FIV/ICSI	D+2-3	hCG (1.500 UI días +5 +8 y +11 PP)
Groen et al. ¹⁷ , 2013	8-10	24-48	AntGnRH (F > 14 mm)	FSH 150 UI/24 h (F > 14 mm)	hCG (10.000 UI IM) (F > 18 mm)	FIV/ICSI	D+3	hCG (1.500 UI días +5 +8 y +11 PP)
Roesner et al. ¹⁸ , 2014	5-12	–	No	No	hCG (10.000 UI IM) o HCGr (250 µg sc) (F ≥ 16-17 mm + LH < 12 ng/ml)	FIV/ICSI	D+2-3	PVM
Shaulov et al. ¹⁹ , 2015	9	24-48	AntGnRH (F > 14 mm) + indometacina 50 mg/8 h	HMG 150 UI	hCG (5000 UI IM) (F > 18-19 mm)	FIV/ICSI	D+2	PVM

Tabla 1 (continuación)

	Inicio moni- torización (día del ciclo) ^a	Periodicidad de los controles (h)	AntGnRH (criterio de inicio)	Estimulación (criterio de inicio)	Trigger (criterio para administración)	FIV/ICSI	Estadio embrionario en TE	Suplementación de fase lútea (dosis)
González-F et al. ²⁰ , 2016	5-6	24-48	AntGnRH (si pico de LH el día del trigger)	Si pico de LH con F < 15 mm se asocian 75 UI sc de FSH/HMG	hCGr (250 µg sc) (F > 15 mm)	ICSI	D+2-3	PVM
Paulson et al. ³ , 2017	8-10	–	AntGnRH	FSH/HMG hCG (200 UI/24 h)	hCG	–	–	–
Silber et al. ²² , 2017	8-12	24	No	No	AGnRH (F > 18 mm y E2 250 pg/ml)	FIV/ICSI	D+2 y B	P
Preaubert et al. ²³ , 2019	9	24	AntGnRH (F > 15 mm)	FSH 150 UI/24 h (F > 15 mm)	hCG (5.000 UI) (F 18-19 mm + E2 > 400 pmol/l)	FIV/ICSI	D+2	–
Von Wolff et al. ^{1,49} , 2019	10-12	48	AntGnRH + ibuprofeno 400 mg/8 h	CC	hCG (5000 UI sc) (F > 18 mm y E2 > 800 pmol)	ICSI	–	No
Estudios en pacientes con baja reserva ovárica								
Kolibianalis et al. ²⁵ , 2004	8	24-48	AntGnRH (F > 14 mm)	FSH 150 UI/24 h (F > 14 mm)	hCG (10.000 UI IM) (F ≥ 16 mm)	FIV/ICSI	D+3	PVM
Morgia et al. ¹⁰ , 2004	7	24	No	No	hCG (10.000 UI IM) (F ≥ 16 mm)	ICSI	D2-3	P IM (50 mg/24 h)
Elizur et al. ²⁷ , 2005	3	48-72	AntGnRH (F > 13 mm)	HMG	–	FIV/ICSI	–	P
Kim et al. ²⁸ , 2009	7-8	48	AntGnRH (F > 14 mm)	FSH 150 UI/24 h (F > 14 mm)	hCGr (250 µg sc) (F 17-18 mm)	FIV/ICSI	D+3	P (90 mg/24 h)
Schimberni et al. ²⁹ , 2009	7	24	No	No	hCG (10.000 UI IM) (F > 16 mm)	ICSI	D+3	P IM (50 mg/24)
Polyzos et al. ⁹ , 2012	7-8	48	No	No	hCG (5.000 UI IM) (F > 16 mm)	ICSI	D+3 > > > B	PVM ± E2
Kedem et al. ³⁰ , 2014	3	48-72	AntGnRH (F > 13 mm)	HMG	–	FIV/ICSI	–	P
Lainas et al. ³¹ , 2015	6	48	AntGnRH (F > 14 mm)	FSH 150 UI/24 h (F > 14 mm)	hCG (10.000 UI IM) (F ≥ 16 mm)	FIV/ICSI	D+2-3	PVM
Drakopoulos et al. ³² , 2019	7-8	48	AntGnRH (F > 14 mm)	HMG 75 UI/24 h (F > 14 mm)	hCG (5.000 UI sc) (F > 16 mm)	ICSI	D+3	PVM

AGnRH: agonista de la GnRH; AntGnRH: antagonista de la GnRH; B: blastocisto; CC: citrato de clomifeno; D+2/3: transferencia embrionaria en segundo/tercer día de cultivo embrionario; F: foliculo; FIV: fecundación in vitro; FSH: follicle-stimulating hormone; hCG: human chorionic gonadotropin; HMG: human menopausal gonadotropin; ICSI: intracytoplasmic sperm injection; IM: intramuscular; LH: luteinizing hormone; P: progesterona; PP: pospunción; PVM: progesterona vaginal micronizada (600 mg/24 h); Sc: subcutánea; TE: transferencia embrionaria.

^a Ciclos entre 26-35 días.

mecanismo de acción similar, retrasando la rotura folicular sin tener efectos aparentes sobre el estatus hormonal del folículo^{37,38}.

La administración preovulatoria de citrato de clomifeno también puede inhibir el pico de LH, tal como ya se había demostrado en un estudio aleatorizado controlado en ciclos de inseminación artificial³⁹. En un estudio en FIV-CN, el citrato de clomifeno administrado diariamente en dosis de 25 mg desde el día 7 del ciclo hasta la administración de HCG redujo significativamente la tasa de ovulación prematura de un 27,8% a un 6,8% e incrementó la tasa de transferencia de un 39,8% a un 54,4%⁴⁰.

Uso de gonadotropinas y otros fármacos estimulantes del desarrollo folicular

Algunos grupos realizan sistemáticamente una estimulación ovárica suave en el contexto de la FIV-CN al iniciarse el desarrollo folicular, utilizando gonadotropinas o citrato de clomifeno^{8,40,41}. Por otro lado, las gonadotropinas se añaden como terapia de rescate cuando se requieren más de 24 h de frenación hipofisaria con antGnRH, ya que no únicamente se inhibe el pico de LH, sino que también afecta la secreción de FSH (y en este caso se utiliza siempre hCG para inducir la maduración ovocitaria final y se añade soporte de fase lútea)^{9,20,29}. Por último, el uso de 200 UI/día de hCG como alternativa a las gonadotropinas puede comportar una disminución del coste del ciclo²¹.

Trigger ovulatorio y punción folicular

El uso de hCG como *trigger* de la ovulación es prácticamente universal en los trabajos publicados, aunque también se puede realizar la descarga ovulatoria con agonistas de la GnRH²². Con la administración de hCG, el soporte de fase lútea puede o no ser utilizado, tal como se detallará en el correspondiente apartado^{9,20,29}.

La punción folicular se programa habitualmente a las 36 h de la administración de hCG, de forma similar a la FIVc¹. Antes de realizar la punción folicular se realiza una ecografía para descartar una ovulación previa. El procedimiento de punción folicular no requiere habitualmente anestesia.

La recuperación ovocitaria en la punción folicular debe realizarse de la forma más eficaz posible, ya que suele tratarse de ciclos con desarrollo monofolicular. Los lavados foliculares o «*flushing*» tras la aspiración inicial podrían aumentar la tasa de recuperación ovocitaria⁴². Esta maniobra aplicada en ciclos de desarrollo multifolicular en pacientes con baja respuesta no ha demostrado representar un beneficio adicional^{43,44}. Sin embargo, los estudios practicados en ciclos de FIV-CN sí muestran un incremento en la recuperación ovocitaria^{42,45,46}. En una investigación se objetivó que la realización de 3 lavados foliculares aumentó la tasa de recuperación ovocitaria de un 44,5% a un 80,5% ($p < 0,01$) y se asoció a un incremento en la tasa de transferencia embrionaria de un 20,1% a un 38,4% ($p < 0,01$)⁴². Posteriormente, este mismo grupo realizó un estudio prospectivo aleatorizado incluyendo a 81 pacientes en las que se realizó únicamente aspiración del folículo y 83 en las que se realizaron 5 lavados foliculares después de la aspiración folicular inicial. La duración media del procedimiento

fue significativamente superior en el grupo con lavado folicular pero no hubo diferencias en el dolor reportado por las pacientes. Se observó que la tasa de ovocito maduro obtenido y la tasa de fecundación fueron significativamente superiores en el grupo donde se realizó lavado folicular, así como la tasa de pacientes que llegaron a transferencia (62,7% vs. 46,9%; IC del 95%, 0,3-30,3%; $p = 0,06$)⁴⁶.

La aspiración de folículos secundarios es otra técnica encaminada a mejorar la tasa de recuperación ovocitaria. De estos folículos, se puede obtener un ovocito maduro (metafase II) o inmaduro que podría desarrollarse mediante maduración in vitro (MIV)^{47,48}. En un estudio retrospectivo se observó que un 25% de los ovocitos aspirados de folículos secundarios fueron ovocitos en metafase II y un 85,6% de ellos fecundaron con éxito, con una tasa de nacido vivo del 8,6%⁴⁸.

Técnicas de laboratorio y transferencia embrionaria

En una revisión realizada por Roesner et al.¹⁸ de un total de 27 trabajos de FIV-CN, en 17 de ellos utilizaron técnica de FIV para la fecundación y en 7 de ellos ICSI, mientras que en 3 estudios utilizaron una técnica u otra en función de la calidad seminal.

Posteriormente, el cultivo embrionario se realiza de forma análoga a la FIVc. En los trabajos publicados la transferencia embrionaria se ha realizado mayoritariamente a las 48-72 h tras la fecundación, transfiriendo un embrión en estadio de células^{29,49}, aunque algunas publicaciones recientes reportan transferencias en estadio de blastocisto^{9,22}.

Soporte de fase lútea

Durante el proceso de FIVc se administra progesterona como soporte de fase lútea para compensar la insuficiencia lútea propiciada por los niveles elevados de estradiol, que son responsables de una supresión de la LH⁵⁰. Por este motivo, en la FIV-CNM con estimulación ovárica el soporte de la fase lútea es necesario y habitualmente se realiza mediante progesterona natural micronizada por vía vaginal (600 mg/24 h)⁵⁰. El desarrollo de la fase lútea no se vería comprometido en la FIV-CN sin estimulación ovárica y el soporte farmacológico no sería preceptivo, aunque en la práctica clínica se utiliza en muchos casos y más teniendo en cuenta el posible impacto de la punción y lavados foliculares en la función luteínica posterior⁵⁰. No obstante, según los datos de un estudio prospectivo, no se objetivaron diferencias en la duración de la fase lútea y las concentraciones de progesterona y estradiol entre ciclos de FIV-CN no estimulados con administración de HCG, punción y 3 lavados foliculares respecto a ciclos de referencia en las mismas pacientes con ovulación inducida con HCG, pero sin punción-aspiración ovocitaria posterior⁵¹. Por tanto, aunque el soporte de la fase lútea no sería estrictamente necesario en la FIV-CN sin estimulación ovárica, varios autores lo utilizan en sus protocolos y otros lo indican en pacientes con mayor riesgo de presentar una fase lútea deficiente, especialmente en mujeres de más de 40 años o en aquellas con una fase lútea de duración inferior a 12 días⁵².

Otras estrategias en el CN

Según los resultados de un estudio retrospectivo, la acumulación de embriones de 3 FIV-CN con vitrificación embrionaria y transferencia posterior podría mejorar la tasa de nacido vivo en pacientes con baja reserva ovárica y edad superior a 35 años, en comparación con la estrategia de FIV-CN y transferencia en fresco⁵³. No obstante, debe tenerse en cuenta que la edad media de las participantes en este estudio era de 40 años y los malos resultados en el grupo con transferencia en fresco se relacionarían con una elevada tasa de aborto en las pacientes mayores de 35 años. También se ha descrito la asociación de FIV-CN con la MIV de ovocitos recuperados de folículos de menor tamaño, incrementando la disponibilidad de ovocitos por ciclo y la posibilidad de finalizarlo, aumentando la eficiencia del tratamiento⁵⁴, aunque otros autores objetivaron mayor tasa de nacido vivo cuando se recuperó el ovocito maduro en la punción folicular⁵⁵. La FIV-CN en fase lútea constituye otra estrategia descrita por otro grupo para optimizar el tiempo necesario para conseguir un embrión en FIV-CN⁵⁶. Por otro lado, la técnica de FIV-CN también se utiliza en pacientes con autotrasplante de tejido ovárico, especialmente en casos con baja probabilidad de gestación espontánea, reserva ovárica limitada o contraindicación para la estimulación ovárica⁵⁷.

Resultados reproductivos

Las tasas de embarazo reportadas por diferentes grupos son muy heterogéneas, a menudo procedentes de series con bajo número de pacientes y con diferencias entre los protocolos y en el perfil clínico de la paciente. Los datos de los principales estudios publicados se resumen en la [tabla 2](#)^{8,9,11-20,22-32,58}. En general, la FIV-CN se asocia a una tasa de gestación por ciclo inferior a la FIVc por su elevada tasa de cancelación y la menor probabilidad de llegar a la transferencia embrionaria en cada ciclo^{3,4,59}. Así, la tasa de embarazo por ciclo iniciado en las principales series se sitúa entre el 10 y el 15%, aunque esto depende en gran medida de la edad de las pacientes incluidas^{1,8}. No obstante, los resultados por transferencia son alentadores, tal como muestra el análisis de los registros SART y CORS, con una tasa de embarazo clínico por transferencia de 26% y una tasa de nacido vivo por transferencia del 19,9%⁷. Varios estudios han objetivado que los ciclos de FIV-CN con transferencia embrionaria presentan una tasa de implantación superior a los ciclos de FIVc, siendo en el registro SART del 40,4% en FV-CN frente al 23,8% en FIVc en las pacientes entre 35 y 37 años, del 28,4% frente al 15,4% en las pacientes entre 38 y 40 años, y del 19,4% respecto al 8,4% en las pacientes 41 y 42 años⁷. La mayor tasa de implantación por ovocito fecundado asociada a la FIV-CN respecto a FIVc podría estar relacionada con una mejor calidad ovocitaria o a una receptividad endometrial más adecuada^{1,4,60}. La mejoría de la calidad ovocitaria podría atribuirse a la selección natural del folículo del que se obtiene el ovocito o por la ausencia de manipulación de la fisiología intrafolicular cuando no se administran fármacos estimulantes de la ovulación⁶¹. Un estudio que comparó células de la granulosa en cultivo obtenidas tras FIVc y FIV-CN mostró que las células procedentes del ciclo no estimulado presentaban mayor producción de mRNA para AMH y mayor secreción de AMH y

progesterona bajo estimulación con FSH. Esto podría indicar que la estimulación ovárica mediante gonadotropinas podría favorecer la obtención de ovocitos procedentes de folículos no competentes⁶². Otra investigación mostró marcadas diferencias en el ambiente endocrinológico intrafolicular entre ambos tratamientos y la concentración en líquido folicular de potenciales marcadores de calidad ovocitaria como AMH fue marcadamente inferior en el ciclo de FIVc respecto a la FIV-CN⁴⁰. En otro trabajo, las células de la granulosa procedentes de FIVc también presentaron menor viabilidad, menor expresión del receptor de LH y de los genes antiapoptóticos, entraron antes en apoptosis y no mantuvieron una adecuada producción de E2 y progesterona, comparado con células procedentes de FIV-CN⁶³. Por otro lado, la administración de gonadotropinas exógenas podría tener un efecto en otros procesos fisiológicos intrafoliculares que también podrían influir en la calidad ovocitaria. Diferentes citocinas y células del sistema inmunitario están implicadas en procesos cruciales para el desarrollo folicular y, en este sentido, se han objetivado diferencias entre FIV-CN y FIVc en las concentraciones de citocinas, en el recuento de leucocitos CD45+ y en las poblaciones de células T tanto en sangre como en líquido folicular⁶⁴. No obstante, esto no se traduce en una menor tasa de embriones aneuploides en FIV-CN respecto a FIVc⁶⁵. Por otro lado, se ha observado que la estimulación ovárica se asocia a alteraciones en la fisiología endometrial y de la placentación⁶⁰. La estimulación ovárica se ha asociado a una alteración histológica e inmunohistoquímica endometrial⁶⁶ y de su expresión génica en la ventana de implantación⁶⁷. También se ha observado en el modelo animal como concentraciones elevadas de estradiol comprometían la invasión de las arterias espirales uterinas⁶⁸.

Es fundamental destacar que el pronóstico de la FIV-CN viene condicionado por la edad de la paciente y no por otros factores como los marcadores de reserva ovárica o la causa de esterilidad^{1,8}. En este sentido, las pacientes de mayor edad que conservan una reserva ovárica aceptable se benefician más de la FIVc que de la FIV-CN, ya que la última no permite disponer de varios embriones simultáneamente para la selección embrionaria, mientras que la FIV-CN constituye una excelente alternativa a FIVc en las pacientes jóvenes con baja reserva ovárica que conservan ciclos regulares¹.

Pacientes con baja reserva ovárica

Las pacientes con baja reserva ovárica presentan un peor pronóstico en los ciclos de FIVc, en los que el número de ovocitos recuperados es un factor pronóstico importante. Estas pacientes podrían ser buenas candidatas para FIV-CN, aunque existe controversia sobre ello. Los estudios publicados sobre FIV-CN en pacientes con baja reserva ovárica presentan metodologías diferentes y resultados contradictorios, reportando resultados desde pésimos⁶⁹ hasta resultados alentadores, con tasas de nacido vivo por paciente del 13,5%²⁸. Entre otras limitaciones, señalar que la mayor parte de estudios son retrospectivos, no todos se han basado en la definición de baja reserva ovárica según los criterios de Bologna y la mayor parte de ellos no aporta resultados sobre la tasa de nacido vivo⁷⁰. La metodología y los resultados principales de estos estudios se detallan en un apartado específico en las [tablas 1](#)^{8,9,11-32,69,71,72} y [2](#)^{8,9,11-20,22-32,58,69,71,72}.

Tabla 2 Resumen de los resultados reproductivos de FIV-CN y FIV-CNM publicados en la literatura

Autores	Tipo de estudio	TRO por ciclo	TT por ciclo	TE por ciclo	TE por transferencia	TE por paciente	TNV por ciclo	TNV por paciente	Conclusión
Levy et al. ⁷¹ , 1991	RCT: 22 ciclos FIV-CN vs. 26 ciclos FIVc protocolo AGnRH	-	-	-	-	FIV-CN: 0% FIVc: 6%	-	-	-
MacDougal et al. ⁶⁹ , 1994	RCT: FIV-CN (14 pacientes) vs. FIV-CNM (16 pacientes) Edad < 38 a	-	-	-	-	FIV-CN: 0% FIV-CNM: 12,5%	-	FIV-CN: 0% FIV-CNM: 12,5%	-
Ingerslev et al. ⁷² , 2001	RCT: 132 pacientes 114 ciclos FIV-CN Edad media 30,7 ± 2,5 a vs. 111 ciclos FIV-CNM (uso de CC) Edad media 30,2 ± 2,9 a	FIV-CN: 68 (0,92 ± 0,40) ^a FIV-CNM: 174 (1,83 ± 1,15) ^a	-	-	-	FIV-CN: 4% FIV-CNM: 20%	-	-	-
Pelink et al. ¹² , 2007	Estudio de cohortes: 268 pacientes 1.048 ciclos de FIV-CNM Edad media 33,3 a	-	36,5%	7,9%	20,7%	-	-	-	FIV-CNM es una opción a tener en cuenta en las pacientes candidatas a FIVc por su perfil de seguridad
Phillips et al. ¹³ , 2007	Estudio retrospectivo 134 ciclos FIV-CNM vs. 370 ciclos FIVc Edad < 39 a	-	FIV-CN < 35 a: 54% ≥ 35 a: 48% FIVc < 35 a: 96% ≥ 35 a: 92%	-	FIV-CN < 35 a: 27% ≥ 35 a: 8% FIVc < 35 a: 47% ≥ 35 a: 37%	-	-	-	En pacientes < 35 a la FIV-CNM reduce el costo y los riesgos, permitiendo ciclos consecutivos con una tasa de éxito acumulada similar a FIVc
Tomazevic et al. ¹⁴ , 2007	Estudio retrospectivo: 122 pacientes 397 ciclos FIV-CN 286 ciclos en pacientes ≤ 39 a 111 ciclos en pacientes > 39 a	≤ 39 a: 77% > 39 a: 75%	≤ 39 a: 57% > 39 a: 52%	-	≤ 39 a: 26% > 39 a: 9%	-	≤ 39 a: 13% > 39 a: 2%	-	La edad materna es un factor pronóstico en FIV-CN

Tabla 2 (continuación)

Autores	Tipo de estudio	TRO por ciclo	TT por ciclo	TE por ciclo	TE por transferencia	TE por paciente	TNV por ciclo	TNV por paciente	Conclusión
Aansen et al. ⁸ , 2010	Estudio retrospectivo 129 ciclos FIV-CN (43 pacientes) Edad media $34,2 \pm 3,3$ a vs. 250 ciclos Mild-IVF (CC) (145 pacientes) Edad media $32,8 \pm 4,0$ a vs. FIVc	FIV-CN: 68,9% Mild-FIV: 86,8%	FIV-CN: 46,5% Mild-FIV: 60,4%	-	FIV-CN: 26,7% > 38 a: 0% Mild-FIV: 27,2% > 38 a: 17,5% FIVc: 34,3% > 38 a: 27%	-	-	-	Tasas de gestación por transferencia aceptables en FIV-CN, con costo de mediación un 96% inferior que en FIVc y baja tasa de complicaciones
Lou et al. ¹⁵ , 2010	RCT FIV-CNM (30 pacientes) Edad media $30,6 \pm 4,5$ a vs. FIVc protocolo AGnRH (30 pacientes) Edad media $31,2 \pm 4,7$ a	-	-	FIV-CNM: 30% FIVc: 30%	-	-	-	-	No se observaron diferencias en TE por ciclo ni en tasas de implantación, FIV-CNM es una opción de tratamiento factible con un menor coste y riesgo de complicaciones
Bensdorp et al. ¹⁶ , 2013	RCT FIV-CN 6 ciclos (194 pacientes) Edad media $33 \pm 3,3$ a vs. IA-HOC 6 ciclos (207 pacientes) Edad media $33 \pm 3,5$ a vs. FIVc SET 3 ciclos (201 pacientes) Edad media $34 \pm 3,6$ a	-	-	-	-	FIV-CN: 59% IA-HOC: 64% FIVc SET: 67%	-	FIV-CN: 51% IA-HOC: 56% FIVc SET: 59%	Los resultados de FIVc y FIV-CN no fueron inferiores a la IA-HOC en tasa de recién nacido sano y mostraron bajo porcentaje de gestación gemelar

Tabla 2 (continuación)

Autores	Tipo de estudio	TRO por ciclo	TT por ciclo	TE por ciclo	TE por transferencia	TE por paciente	TNV por ciclo	TNV por paciente	Conclusión
Gordon et al. ⁷ , 2013	Análisis del registro SART 795 ciclos FIV-CNM	< 35 a: 71,9% 35-37 a: 69,3% 38-40 a: 69,6% 41-42 a: 67,2% > 42 a: 61,6%	< 35 a: 53,8% 35-37 a: 41,6% 38-40 a: 41,6% 41-42 a: 28,8% > 42 a: 22,8%	< 35 a: 19,2% 35-37 a: 16,8% 38-40 a: 11,8% 41-42 a: 5,6% > 42 a: 0%	Globalmente 26,1%	-	< 35 a: 15,2% 35-37 a: 14,9% 38-40 a: 8,7% 41-42 a: 2,4% > 42 a: 0%	-	Las TE y TNV por ciclo son superiores en pacientes < 35 a. Las tasas de implantación son superiores en FIV-CN vs. FIVc
Groen et al. ¹⁷ , 2013	Estudio retrospectivo de coste eficacia 1994 ciclos FIV-CNM vs. 392 FIVc Edad < 36 a	FIV-CNM 86,6% FIVc 92,4%	FIV-CNM 32,5% FIVc 81,6%	FIV-CNM 5,7% FIVc 19,9%	FIV-CNM 17,7% FIVc 24,4%	-	FIV-CNM 5% FIVc 18,9%	FIV-CNM 21,9% FIVc 21,9%	Los resultados apuntan a que FIV-CNM podría ser una alternativa costo-eficiente a FIVc
Roesner et al. ¹⁸ , 2014	Estudio retrospectivo 463 ciclos FIV-CN (159 pacientes) Edad media: 36,4 ± 4,7 a	-	-	-	Globalmente 13,0%	≤ 35 a: 14,3% 36-39 a: 11,8% ≥ 40 a: 13,3%	-	-	La tasa de gestación en FIV-CN permanece por debajo del 15%, precisando nuevas medidas para aumentarla
Shaulov et al. ¹⁹ , 2015	Estudio retrospectivo 1.503 ciclos FIV-CNM (782 pacientes) Pacientes estratificados por edad y por reserva ovárica, BRO: criterios de Bolonia	≤ 35 a BRO: 75,6% RON: 83,3% ≥ 36 a BRO: 72,5% RON: 77,1%	≤ 35 a BRO: 45,3% RON: 41,2% ≥ 36 a BRO: 31,3% RON: 46,2%	≤ 35 a BRO: 13,4% RON: 14,5% ≥ 36 a BRO: 1,9% RON: 12,1%	≤ 35 a BRO: 26,6% RON: 35,0% ≥ 36 a BRO: 6,25% RON: 26,2%	-	-	-	FIV-CNM es una opción de tratamiento aceptable particularmente en pacientes ≤ 35 a o ≥ 36 a con reserva ovárica normal

Tabla 2 (continuación)

Autores	Tipo de estudio	TRO por ciclo	TT por ciclo	TE por ciclo	TE por transferencia	TE por paciente	TNV por ciclo	TNV por paciente	Conclusión
González-Foruria et al. ²⁰ , 2016	Estudio retrospectivo 947 ciclos FIV-CN (320 pacientes) Pacientes estratificadas por edad y por reserva ovárica, BRO: criterios de Bolonia	64,6% ≤ 35 a: 64,3% 36-39 a: 65,7% ≥ 40 a: 61,3% BRO: 65,1% RON: 63,1%	37,9% ≤ 35 a: 39,2% 36-39 a: 39,1% ≥ 40 a: 32,1% BRO: 38,7% RON: 35%	10,6% ≤ 35 a: 11,4% 36-39 a: 11,6% ≥ 40 a: 5,9% BRO: 10,6% RON: 10,3%	27,8% ≤ 35 a: 29,2% 36-39 a: 29,6% ≥ 40 a: 18,5% BRO: 27,5% RON: 29,3%	31,2% ≤ 35 a: 31,7% 36-39 a: 33,2% ≥ 40 a: 22,2% BRO: 33% RON: 26,2%	-	-	La FIV-CNM debe ofrecerse especialmente en pacientes jóvenes independientemente de su reserva ovárica
Silber et al. ²² , 2017	Estudio retrospectivo 14,185 ciclos de FIV-CNM	-	-	-	< 35 a: 44,7% 35-37 a: 37,4% 38-40 a: 29,4% 41-42 a: 67,2% > 42 a: 17,8%	-	< 35 a: 26% 42 a: 4%	-	La fertilidad intrínseca por ovocito en FIV-CNM es superior a la publicada para FIVc, con una TNV del 26% en pacientes de < 35 a y del 4% a los 42 a
Preaubert et al. ²³ , 2019	Estudio retrospectivo 638 pacientes ≤ 39 a FIV-CNM Estratificadas por valores de AMH (ng/ml) AMH < 0,01-0,5: < percentil 25 AMH 0,51-2,03: percentil 25-75 AMH 2,04-6,56 > percentil 7	AMH < 25 90,8% AMH 25-75 88,7% AMH > 75 92,9%	AMH < 25 42,1% AMH 25-75 46% AMH > 75 43,4%	AMH < 25 12,8% AMH 25-75 15,9% AMH > 75 18%	AMH < 25 30,4% AMH 25-75 34,5% AMH > 75 42%	-	AMH < 25 11,6% AMH 25-75 12,4% AMH > 75 17%	-	Las TE y TNV en FIV-CNM no difieren significativamente según la concentración sérica de AMH

Tabla 2 (continuación)

Autores	Tipo de estudio	TRO por ciclo	TT por ciclo	TE por ciclo	TE por transferencia	TE por paciente	TNV por ciclo	TNV por paciente	Conclusión
Wolff et al. ⁴⁹ , 2019	Estudio retrospectivo 311 ciclos FIV-CNM (201 pacientes)	-	65,3%	21,9% < 34 a: 26,3% 34-37 a: 25,7% 38-42 a: 15,7%	-	-	13,2% < 34 a: 22,4% 34-37 a: 18,9% 38-42 a: 3,9%	-	Factores asociados con el pronóstico: edad y tiempo de esterilidad, Recomendán la FIV-CNM especialmente en pacientes jóvenes y con una infertilidad de corta duración
Estudios en pacientes con baja reserva ovárica									
Kolibianalis et al. ²⁵ , 2004	Estudio prospectivo FIV-CNM (32 pacientes) Edad media 38,4 ± 0,7 a BRO: FSH < 12 UI/l/ FIVc previa < 5 ovocitos	56,4%	24,4%	0%	-	-	-	-	La FIV-CNM no es una opción realista en pacientes con niveles elevados de FSH y respuesta previa deficiente a la estimulación ovárica, cuando se ofrece como último recurso antes de la ovodonación
Morgia et al. ¹⁰ , 2004	RCT 114 ciclos FIV-CN (59 pacientes) vs. 101 ciclos FIVc protocolo AGnRH (70 pacientes) BRO: FIVc previa < 3 ovocitos	FIV-CN: 77,2% ≤35 a: 67,8% 36-39 a: 87,5% ≥ 40 a: 72,6% FIVc: 82% ≤ 35 a: 80,0% 36-39 a: 96,7% ≥ 40 a: 80%	FIV-CN: 41,2% ≤ 35 a: 42,8% 36-39 a: 41,7% ≥ 40 a: 40,3% FIVc: 68,3% ≤ 35 a: 65,0% 36-39 a: 80,6% ≥ 40 a: 62%	FIV-CN: 6,1% ≤ 35 a: 14,3% 36-39 a: 3,9% ≥ 40 a: 76,0% FIVc: 3,2% ≤ 35 a: 15,0% 36-39 a: 3,3% ≥ 40 a: 6,0%	FIV-CN: 14,9% ≤ 35 a: 33,3% 36-39 a: 10,0% ≥ 40 a: 8,0% FIVc: 10,1% ≤35 a: 23,1% 36-39 a: 4,0% ≥ 40 a: 9,7%	-	-	-	En BRO ambos protocolos mostraron TE por ciclo y por transferencia similares, Las pacientes tratadas con FIV-CN mostraron tasas de implantación estadísticamente superiores, Las pacientes < 35 a mostraron mejores resultados

Tabla 2 (continuación)

Autores	Tipo de estudio	TRO por ciclo	TT por ciclo	TE por ciclo	TE por transferencia	TE por paciente	TNV por ciclo	TNV por paciente	Conclusión
Elizur et al. ²⁷ , 2005	Estudio retrospectivo 540 ciclos (433 pacientes) FIV-CNM (52 ciclos) Edad media 39 ± 5,8 a vs. FIVc (protocolo AntGnRH) (200 ciclos) Edad media 38,4 ± 4,7 a vs. FIVc (protocolo AGnRH) (288 ciclos) Edad media 38,1 ± 6 a BRO: FIVc previa < 4 ovocitos o E2 (hCG) < 1.000 pg/ml	FIV-CNM 1,4 ± 0,5 ^a FIVc AntGnRH 2,3 ± 1,1 ^a FIVc AGnRH 2,5 ± 1,1 ^a	-	FIV-CNM: 9,6% FIVc AntGnRH: 8,5% FIVc AGnRH: 8,6%	FIV-CNM: 14,3% FIVc AntGnRH: 10,2% FIVc AGnRH: 10,6%	-	-	-	La FIV-CNM suplementada con AntGnRH es una alternativa factible a la estimulación ovárica en pacientes con BRO
Kim et al. ²⁸ , 2009	RCT 45 ciclos FIV-CNM vs. 45 ciclos FIVc protocolo AntGnRH BRO: FIVc previa < 3 ovocitos	FIV-CNM: 91,1% FIVc: 95,6%	FIV-CNM: 82,2% FIVc: 93,3%	FIV-CNM: 13,3% FIVc: 17,8%	-	FIV-CNM: 16,2% FIVc: 19%	-	FIV-CNM: 13,5% FIVc: 16,7%	La FIV-CNM proporciona TE similares a FIVc con menor dosis de FSH y puede ser una alternativa como último recurso antes de recurrir a ovodonación en pacientes con BRO En pacientes con BRO la FIV-CN es un tratamiento aceptable sobre todo en mujeres jóvenes
Schimberni et al. ²⁹ , 2009	Estudio retrospectivo 500 ciclos FIV-CN (294 pacientes) BRO: cancelación de FIVc previa	78,1% ≤ 35 a: 81,9% 36-39 a: 81,4% ≥ 40 a: 76%	57% ≤ 35 a: 61,8% 36-39 a: 56,1% ≥ 40 a: 55,4%	9,8% ≤ 35 a: 18,1% 36-39 a: 11,7% ≥ 40 a: 5,8%	17,1% ≤ 35 a: 29,2% 36-39 a: 20,6% ≥ 40 a: 10,5%	16,7% ≤ 35 a: 31,7% 36-39 a: 20,3% ≥ 40 a: 9,7%	8,2%	-	

Tabla 2 (continuación)

Autores	Tipo de estudio	TRO por ciclo	TT por ciclo	TE por ciclo	TE por transferencia	TE por paciente	TNV por ciclo	TNV por paciente	Conclusión
Polyzos et al. ⁹ , 2012	Estudio retrospectivo 469 ciclos FIV-CN (164 pacientes) BRO: criterios de Bolonia	BRO: 75% ≤ 35 a: 77,9% 36-39 a: 73,2% ≥ 40 a: 73% RON: 78%	BRO: 42% ≤ 35 a: 47,5% 36-39 a: 43,5% ≥ 40 a: 33% RON: 59%	BRO: 4,6% ≤ 35 a: 4,9% 36-39 a: 5,3% ≥ 40 a: 3% RON: 5,2%	-	BRO: 12,5% ≤ 35 a: 13,1% 36-39 a: 16,7% ≥ 40 a: 8,8% RON: 35,7%	BRO: 2,6% ≤ 35 a: 2,5% 36-39 a: 2,4% ≥ 40 a: 3% RON: 8,9%	BRO: 7,4% ≤ 35 a: 7,9% 36-39 a: 7,4% ≥ 40 a: 6,8% RON: 25%	La FIV-CN es un tratamiento prometedor en pacientes jóvenes con RON, pero con un potencial limitado en pacientes con BRO según criterios de Bolonia independientemente de la edad
Kedem et al. ³⁰ , 2014	Estudio retrospectivo 111 pacientes FIV-CNM vs. FIVc Edad media 39 ± 4 a BRO: Criterios de Bolonia/FIVc previa < 3 ovocitos	FIV-CNM: 61,2% FIVc: 92,8%	FIV-CNM: 53% FIVc: 85%	FIV-CNM: 0,9% FIVc: 0%	-	-	FIV-CNM: 0,9% FIVc: 0%	-	La FIV-CNM no aporta beneficio en pacientes con BRO y debe considerarse seriamente la ovodonación en dichos casos
Lainas et al. ³¹ , 2015	Estudio retrospectivo 161 ciclos FIV-CNM (106 pacientes) vs. 164 ciclos FIVc protocolo AntGnRH (236 pacientes) BRO: criterios de Bolonia	FIV-CN: 83,9% FIVc: 92,7%	FIV-CN: 48,4% FIVc: 60%	FIV-CN: 8,7% FIVc: 9,1%	-	-	FIV-CN: 7,5% FIVc: 3,1%	-	Ambas técnicas presentan TNV bajas en pacientes con BRO, siendo estas superiores en FIV-CN respecto FIVc
Drakopoulos et al. ¹² , 2019	Estudio de cohortes retrospectivo FIV-CNM (189 pacientes) vs. FIVc protocolo AntGnRH (287 pacientes) Edad ≥ 40 a BRO: criterios de Bolonia	-	FIV-CNM: 45% FIVc: 75%	-	-	FIV-CNM: 4,8% FIVc: 17,4%	-	FIV-CNM: 1,6% FIVc: 8%	La FIV-CNM podría ser una alternativa en pacientes con BRO de edad avanzada de difícil tratamiento

a: años; AGnRH: agonista de la GnRH; AMH: *anti-Müllerian hormone*; AntGnRH: antagonista de la GnRH; BRO: baja reserva ovárica; CC: citrato de clomifeno; E2: estradiol; FIV-CN: fecundación in vitro en ciclo natural; FIV-CNM: fecundación in vitro en ciclo natural modificado; FIVc: fecundación in vitro convencional; FSH: *follicle-stimulating hormone*; hCG: *human chorionic gonadotropin*; IA-HOC: inseminación artificial con hiperestimulación ovárica controlada; Mild-IVF: in vitro *fertilization*; RCT: *randomized controlled trial*; RON: reserva ovárica normal; SART: Society for Assisted Reproductive Technology; SET: *single embryo transfer*; TE: tasa de embarazo; TNV: tasa de nacido vivo; TRO: tasa de recuperación ovocitaria; TT: tasa de transferencia; vs.: versus.

^a En este estudio reportan número de ovocitos recuperados.

Tabla 3 Ventajas e inconvenientes de la FIV-CN respecto FIVc

Ventajas	Inconvenientes
Mayor tasa de implantación	Elevada tasa de cancelación
Reducción del riesgo de gestación múltiple	Menor tasa de embarazo por ciclo
Mejores resultados perinatales	Necesidad de 2-3 ciclos para una tasa de éxito comparable
Reducción del riesgo de SHO	Tiempo medio para conseguir gestación superior
Posibilidad de ciclos consecutivos cada mes	Habitualmente disponibilidad de un solo embrión
No requiere inyecciones diarias	Requiere mayor flexibilidad tanto de la pareja como por parte del centro
Posibilidad de punción folicular sin anestesia	No posibilidad de selección embrionaria
No necesidad de soporte en fase lútea	
Menor coste económico	
Menor percepción de estrés	

FIV-CN: fecundación in vitro en ciclo natural; FIVc: fecundación in vitro convencional; SHO: síndrome de hiperestimulación ovárica.

Los estudios que han comparado FIV-CN entre pacientes con reserva ovárica baja y normal no han observado diferencias en los resultados^{19,20}, aunque en una investigación se observaron mejores resultados en las pacientes normorrespondedoras en el grupo de edad superior a 35 años¹⁹. En otro estudio en el que no se utilizó estimulación ovárica ni antGnRH se observó peor pronóstico en las pacientes con baja reserva ovárica en todas las franjas de edad, con una tasa de nacido vivo por paciente del 7,4% comparado con un 25% en pacientes con reserva ovárica normal⁹.

Otras investigaciones han comparado los resultados de FIV-CN con FIVc. En 2 estudios prospectivos aleatorizados se objetivaron resultados similares en ambos grupos con una tasa de nacido vivo acumulada por paciente del 13,5% en FIV-CN frente al 16,7% en FIVc²⁸, aunque la tasa de implantación fue superior en FIV-CN (14,9% frente al 5,5%), de forma significativa en uno de ellos¹⁰. Otros análisis comparativos entre FIV-CN y FIVc reportan resultados similares entre ambas técnicas^{27,32}, por lo que sus autores postulan que la FIV-CN constituye una alternativa razonable en estas pacientes por su carácter menos invasivo. Otro análisis comparativo entre FIV-CN y FIVc objetivó una tasa de nacido vivo por ciclo muy superior en FIV-CN (7,5% frente al 3,1%) pese a que este tratamiento se asoció a un menor número de ovocitos y de embriones disponibles³¹. No obstante, exceptuando los 2 estudios aleatorizados, el resto de los estudios comparativos son retrospectivos^{27,31,32} o la FIV-CN se modificó con la administración de gonadotropinas^{27,28,31,32}.

En general, la mayor parte de autores de estas investigaciones señala que la FIV-CN constituye una estrategia a considerar en pacientes con baja reserva ovárica, que presentan un mal pronóstico en cualquier estrategia de FIV y en las que la FIV-CN podría suponer un tratamiento menos invasivo que la FIVc. No obstante, la edad de la mujer es el principal parámetro pronóstico y la FIV-CN presenta mejores resultados en las pacientes por debajo de los 37 años, en las que la efectividad del tratamiento depende en menor medida de la selección embrionaria^{20,24}, aunque también se han reportado resultados aceptables hasta la edad de 40 años, con tasas de embarazo por ciclo similares entre el grupo de menos de 35 años y el de 36 a 39 años (11,4% y 11,6%, respectivamente)²⁰.

Resultados perinatales

Las gestaciones obtenidas mediante FIVc presentan un mayor riesgo de complicaciones perinatales en comparación con las gestaciones espontáneas. Se han propuesto varios mecanismos o factores que podrían explicarlo: la propia infertilidad de la pareja, las técnicas de laboratorio y de cultivo embrionario o el potencial impacto de la estimulación ovárica tanto sobre la calidad del ovocito como en la receptividad del endometrio para la implantación embrionaria^{68,70}. Por tanto, las gestaciones conseguidas por FIV-CN podrían presentar mejores resultados perinatales respecto a FIVc, al no incorporar (o minimizar) este último elemento, la estimulación ovárica.

Algunos estudios que han comparado los resultados perinatales de FIVc con FIV-CN han objetivado un menor peso medio de los recién nacidos^{71,72} y un mayor riesgo de pequeño para edad gestacional en FIVc respecto FIV-CN, aunque otros trabajos no han podido confirmar estos hallazgos^{70,73}. Finalmente, un metaanálisis que comparó los resultados perinatales entre FIVc y FIV-CN observó un mayor riesgo de parto pretérmino y de bajo peso al nacimiento en FIVc⁶⁸. No obstante, el número de estudios publicados en este ámbito es limitado y es necesario seguir investigando sobre el potencial impacto de la estimulación ovárica sobre los resultados materno-fetales en las gestaciones procedentes de FIV para establecer el perfil de seguridad de estas técnicas.

FIV-CN: balance de ventajas e inconvenientes respecto a la FIVc

FIV-CN y FIVc son 2 estrategias de tratamiento que pueden ser comparadas solo hasta cierto límite. Deberían ser considerados tratamientos complementarios, que permiten ampliar el espectro de estrategias disponibles para las parejas con indicación de FIV y ofrecer una atención más individualizada y orientada al paciente¹. Deben considerarse las ventajas y los inconvenientes de ambas técnicas, y tomar una decisión fundamentada en la evidencia disponible y que esté en consonancia con las expectativas a la pareja.

La FIV-CN presenta ventajas e inconvenientes respecto a FIVc que debemos considerar para seleccionar adecuadamente a las parejas candidatas (tabla 3). Puede ser una opción preferente en pacientes que no deseen recibir tratamiento hormonal o bien que presenten una contraindicación médica para su uso. También es una alternativa para aquellas pacientes que han presentado una baja respuesta a la estimulación ovárica controlada, especialmente en pacientes jóvenes.

Otro aspecto a considerar es el factor temporal: se ha calculado que el tiempo medio para conseguir una gestación mediante FIV-CN sería un 30% más largo que con FIVc⁴⁰. Otros autores han calculado que son necesarios 2,9 ciclos de FIV-CN para obtener un nacido vivo por gestación única en comparación con FIVc⁷¹. No obstante, con base en los resultados de uno de los grupos de referencia en FIV-CN, el coste económico por gestación sería un 15% menor para FIV-CN en comparación con FIVc¹.

En cuanto al aspecto psicológico, la FIVc causa un importante estrés sobre la pareja, que puede condicionar una interrupción prematura del tratamiento. Haemmerli Keller et al. compararon el estrés psicológico tras FIVc respecto a 3 o más ciclos de FIV-CN y observó que estas últimas mostraban niveles inferiores de depresión y mayor satisfacción con el tratamiento⁷².

Conclusiones

La FIV-CN ha acompañado a los especialistas en reproducción desde sus inicios y en los últimos años se ha observado un aumento de interés por esta técnica y un incremento en la demanda por parte de las parejas con problemas reproductivos. Esto ha sido en gran parte porque se han puesto en valor muchas de sus ventajas y, a su vez, se han introducido estrategias para mejorar sus resultados. Existen cada vez más parejas interesadas en minimizar su tratamiento hormonal y reducir los riesgos de la FIVc.

Aunque las tasas de gestación por ciclo de la FIV-CN son inferiores a la FIVc, las estrategias para reducir la tasa de ovulación prematura han permitido incrementar los ciclos con transferencia. La tasa de implantación de FIV-CN es superior a la de FIVc y los resultados perinatales también podrían ser más favorables.

Existen múltiples estudios sobre FIV-CN, pero algunas publicaciones cuentan con más de 10 años, otras presentan limitaciones metodológicas en su diseño o bien proceden de series con bajo número de pacientes, en ocasiones con distintos perfiles clínicos y, en general, presentan diferencias en los protocolos de tratamiento utilizados. Por tanto, existe una gran heterogeneidad entre las publicaciones disponibles y en la calidad de las mismas: gran parte de los estudios publicados presentan un nivel de evidencia 3 y 4, pero se han publicado estudios aleatorizados^{10,15,16,28,69,71,72} con nivel de evidencia 2 y una revisión sistemática de estudios aleatorizados con nivel 1¹¹ (niveles de evidencia según OCEBM⁷⁴). La gran variabilidad entre estudios dificulta proporcionar datos concretos sobre la efectividad de la técnica y, por este motivo, en la presente revisión adjuntamos información exhaustiva en las tablas, detallando la metodología y los resultados de las diferentes publicaciones.

La edad es el principal factor pronóstico^{20,24}, por lo que la mejor candidata para este tratamiento es la paciente por debajo de los 37 años, aunque los resultados son aceptables en mujeres de menos de 40 años. La FIV-CN es una estrategia a considerar en la paciente con mal pronóstico para FIVc por baja reserva ovárica y, aunque existe controversia en la literatura sobre los resultados de la FIV-CN en estas pacientes, su carácter menos invasivo constituye una gran ventaja en esta situación clínica desfavorable.

Por último, la FIV-CN requiere un conocimiento específico de la técnica y mayor individualización entre pacientes e incluso entre ciclos respecto a los protocolos de FIVc, usados de forma homogénea y consistente en gran número de pacientes. Debe existir mayor flexibilidad en la programación de controles foliculares y procedimientos para evitar la manipulación del ciclo y los centros requieren ciertas adaptaciones logísticas. Las parejas deben conocer los objetivos del tratamiento con FIV-CN, sus expectativas ante cada etapa del ciclo y las diferencias respecto a la FIVc que a menudo ya han realizado previamente. FIV-CN y FIVc son tratamientos complementarios y establecer comparaciones entre ellos es complejo. Estos aspectos son fundamentales para ofrecer el máximo rendimiento de la técnica con el mínimo impacto para las parejas, lo que supone conseguir el óptimo balance entre las ventajas e inconvenientes inherentes a la FIV-CN.

Financiación

Los autores declaran no tener financiación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos.

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses, así como la ausencia de financiación para la realización de esta revisión.

Bibliografía

1. Von Wolff M. The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33:35–45.

2. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *The Lancet*. 1978;312:366.
3. Ho JR, Paulson RJ. Modified natural cycle in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2017;108:572–6.
4. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AHM, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: A review of the literature. *Hum Reprod Update*. 2002;8:129–39.
5. Nargund G. ISMAAR: The International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction. *Facts Views Vis Obgyn*. 2011;3:5–7.
6. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Addition of a gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist and exogenous gonadotropins to unstimulated in vitro fertilization (IVF) cycles. Physiologic observations and preliminary experience. *J Assist Reprod Genet*. 1994;11:28–32.
7. Gordon JD, Dimattina M, Reh A, Botes A, Celia G, Payson M. Utilization and success rates of unstimulated in vitro fertilization in the United States: An analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology database. *Fertil Steril*. 2013;100:392–5.
8. Aanesen A, Nygren KG, Nylund L. Modified natural cycle IVF and mild IVF: A 10 year Swedish experience. *Reprod Biomed Online*. 2010;20:156–62.
9. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W, de Vos M, Stoop D, Vloeberghs V, et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2012;27:3481–6.
10. Morgia F, Sbracia M, Schimberni M, Giallardo 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.
11. Allersma T, Farquhar C, Cantineau AEP. Natural cycle in vitro fertilisation (IVF) for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013:2013–8.
12. Pelinck MJ, Vogel NEA, Arts EGJM, Simons AHM, Heineman MJ, Hoek A. Cumulative pregnancy rates after a maximum of 9 cycles of modified natural cycle IVF and analysis of patient drop-out: A cohort study. *Hum Reprod*. 2007;22:2463–70.
13. Phillips SJ, Kadoch IJ, Lapensee L, Couturier B, Hemmings R, Bissonnette F. Controlled natural cycle IVF: Experience in a world of stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2007;14:356–9.
14. Tomazevic T, Korosec S, Klun IV, Drobic S, Verdenik I. Age, oestradiol and blastocysts can predict success in natural cycle IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2007;15:220–6.
15. Lou HY, Huang XY. Modified natural cycle for in vitro fertilization and embryo transfer in normal ovarian responders. *J Int Med Res*. 2010;38:2070–6.
16. Bendsorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, Koks CAM, Oosterhuis GJE, Hoek A, et al. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: Randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ [Clinical research ed.]*. 2015;350:g7771.
17. Groen H, Tonch N, Simons AHM, van der Veen F, Hoek A, Land JA. Modified natural cycle versus controlled ovarian hyperstimulation IVF: A cost-effectiveness evaluation of 3 simulated treatment scenarios. *Hum Reprod [Oxford, England]*. 2013;28:3236–46.
18. Roesner S, Pflaumer U, Germeyer A, Montag M, Strowitzki T, Toth B. Natural cycle IVF: Evaluation of 463 cycles and summary of the current literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289:1347–54.
19. Shaulov T, Vélez MP, Buzaglo K, Phillips SJ, Kadoch IJ. Outcomes of 1503 cycles of modified natural cycle in vitro fertilization: A single-institution experience. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32:1043–8.
20. González-Foruria I, Peñarrubia J, Borràs A, Manau D, Casals G, Peralta S, et al. Age, independent from ovarian reserve status, is the main prognostic factor in natural cycle in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2016 Aug 1;106:342–7, e2.
21. Paulson RJ, Chung K, Quaas AM, Mucowski SJ, Jabara SI, Bendikson KA. Low-dose human chorionic gonadotropin alone can complete follicle maturity: Successful application to modified natural cycle in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2016;105:1228–31.
22. Silber SJ, Kato K, Aoyama N, Yabuuchi A, Skaletsky H, Fan Y, et al. Intrinsic fertility of human oocytes. *Fertil Steril*. 2017;107:1232–7.
23. Preaubert L, Shaulov T, Phillips S, Stutz M, Kadoch IJ, Sylvestre C, et al. Live birth rates remain stable in modified natural IVF despite low anti-Müllerian hormone: Analysis of 638 cycles. *Reprod Biomed Online*. 2019;39:461–6.
24. Von Wolff M, Schwartz AK, Bitterlich N, Stute P, Fäh M. Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299:883–9.
25. Kolibianakis E, Zikopoulos K, Camus M, Tournaye H, van Steirteghem A, Devroey P. Modified natural cycle for IVF does not offer a realistic chance of parenthood in poor responders with high day 3 FSH levels, as a last resort prior to oocyte donation. *Hum Reprod*. 2004;19:2545–9.
26. Morgia F, Sbracia M, Schimberni M, Giallardo 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(6):1542–7.
27. Elizur SE, Aslan D, Shulman A, Weisz B, Bider D, Dor J. Modified natural cycle using GnRH antagonist can be an optional treatment in poor responders undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2005;22:75–9.
28. Kim CH, Kim SR, Cheon YP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Minimal stimulation using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and recombinant human follicle-stimulating hormone versus GnRH antagonist multiple-dose protocol in low responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2009;92:2082–4.
29. Schimberni M, Morgia F, Colabianchi J, Giallardo A, Piscitelli C, Giannini P, et al. Natural-cycle in vitro fertilization in poor responder patients: A survey of 500 consecutive cycles. *Fertil Steril*. 2009;92:1297–301.
30. Kedem A, Tsur A, Haas J, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Machtinger R, et al. Is the modified natural in vitro fertilization cycle justified in patients with "genuine" poor response to controlled ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril*. 2014;101:1624–8.
31. Lainas TG, Sfontouris IA, Venetis CA, Lainas GT, Zorzovilis IZ, Tarlatzis BC, et al. Live birth rates after modified natural cycle compared with high-dose FSH stimulation using GnRH antagonists in poor responders. *Hum Reprod*. 2015;30:2321–30.
32. Drakopoulos P, Romito A, Errázuriz J, Santos-Ribeiro S, Popovic-Todorovic B, Racca A, et al. Modified natural cycle IVF versus conventional stimulation in advanced-age Bologna poor responders. *Reprod Biomed Online*. 2019;39:698–703.
33. Labarta E, Bosch E, Alamá P, Rubio C, Rodrigo L, Pellicer A. Moderate ovarian stimulation does not increase the incidence of human embryo chromosomal abnormalities in in vitro fertilization cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1987–94.
34. Lu X, Khor S, Zhu Q, Sun L, Wang Y, Chen Q, et al. Decrease in preovulatory serum estradiol is a valuable marker for predicting premature ovulation in natural/unstimulated in vitro fertilization cycle. *J Ovarian Res*. 2018;11:96–104.
35. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zinaman MJ. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2001;76(5):957–61.
36. Kohl Schwartz AS, Burkard S, Mitter VR, Leichtle AB, Fink A, Von Wolff M. Short-term application of ibuprofen before ovulation. *Facts Views Vis Obgyn*. 2020;12:179–84.

37. Rijken-Zijlstra TM, Haadsma ML, Hammer C, Burgerhof JGM, Pelinck MJ, Simons AHM, et al. Effectiveness of indomethacin to prevent ovulation in modified natural-cycle IVF: A randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2013;27:297–304.
38. Kadoch IJ, Al-Khaduri M, Phillips SJ, Lapensée L, Couturier B, Hemmings R, et al. Spontaneous ovulation rate before oocyte retrieval in modified natural cycle IVF with and without indomethacin. *Reprod Biomed Online*. 2008;16:245–9.
39. Al-Inany H, Azab H, el-Khayat W, Nada A, el-Khattan E, Abou-Setta AM. The effectiveness of clomiphene citrate in LH surge suppression in women undergoing IUI: A randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;94:2167–71.
40. Von Wolff M, Nitzschke M, Stute P, Bitterlich N, Rohner S. Low-dosage clomiphene reduces premature ovulation rates and increases transfer rates in natural-cycle IVF. *Reprod Biomed Online*. 2014;29:209–15.
41. Pelinck MJ, Knol HM, Vogel NEA, Arts EGJM, Simons AHM, Heineman MJ, et al. Cumulative pregnancy rates after sequential treatment with modified natural cycle IVF followed by IVF with controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2008;23:1808–14.
42. Von Wolff M, Hua YZ, Santi A, Ocon E, Weiss B. Follicle flushing in monofollicular in vitro fertilization almost doubles the number of transferable embryos. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:346–8.
43. Neumann K, Griesinger G. Follicular flushing in patients with poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018;36:408–15.
44. Malhotra N, Vignarajan CP, Dolkar D, Mahey R, Vanamail P. Follicular flushing versus direct aspiration at oocyte retrieval in poor responders undergoing in vitro fertilization: A randomized controlled trial. *J Hum Reprod Sci*. 2020;13:150–4.
45. Méndez Lozano DH, Fanchin R, Chevalier N, Feyereisen E, Hesters L, Frydman N, et al. The follicular flushing duplicate the pregnancy rate on semi natural cycle IVF. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2007;36:36–41.
46. Kohl Schwartz AS, Calzaferri I, Roumet M, Limacher A, Fink A, Wueest A, et al. Follicular flushing leads to higher oocyte yield in monofollicular IVF: A randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2020;35:2253–61.
47. Tang-Pedersen M, Westergaard LG, Erb K, Mikkelsen AL. Combination of IVF and IVM in naturally cycling women. *Reprod Biomed Online*. 2012;24:47–53.
48. Teramoto S, Osada H, Sato Y, Shozu M. Nondominant small follicles are a promising source of mature oocytes in modified natural cycle in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2016;106:113–8.
49. Von Wolff M, Schwartz AK, Bitterlich N, Stute P, Fäh M. Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299:883–9.
50. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;7. CD009154.
51. Von Wolff M, Kohl Schwartz A, Stute P, Fäh M, Otti G, Schürch R, et al. Follicular flushing in natural cycle IVF does not affect the luteal phase —a prospective controlled study. *Reprod Biomed Online*. 2017;35:37–41.
52. Devoto L, Kohen P, Muñoz A, Strauss JF. Human corpus luteum physiology and the luteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2009;18 Suppl 2:S19–24.
53. Datta AK, Campbell S, Felix N, Nargund G. Accumulation of embryos over 3 natural modified IVF (ICSI) cycles followed by transfer to improve the outcome of poor responders. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019;11:77–84.
54. Lim JH, Yang SH, Xu Y, Yoon SH, Chian RC. Selection of patients for natural cycle in vitro fertilization combined with in vitro maturation of immature oocytes. *Fertil Steril*. 2009;91:1050–5.
55. Yang SH, Patrizio P, Yoon SH, Lim JH, Chian RC. Comparison of pregnancy outcomes in natural cycle IVF treatment with or without mature oocytes retrieved at time of egg collection. *Syst Biol Reprod Med*. 2012;58:154–9.
56. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Maziotis E, Giannelou P, Tsioulou P, Rapani A, et al. Evaluation of the second follicular wave phenomenon in natural cycle assisted reproduction: A key option for poor responders through luteal phase oocyte retrieval. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55.
57. Ferreri J, Fàbregues F, Calafell JM, Solernou R, Borrás A, Saco A, et al. Drug-free in-vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation as a therapeutic option in patients with primary ovarian insufficiency. *Reprod Biomed Online*. 2020;40:254–60.
58. Gordon JD, Dimattina M, Reh A, Botes A, Celia G, Payson M. Utilization and success rates of unstimulated in vitro fertilization in the United States: An analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology database. *Fertil Steril*. 2013;100:392–5.
59. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2012;27:2571–84.
60. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: A prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril*. 2011;96:344–8.
61. Tomic V, Kasum M, Vucic K. Impact of embryo quality and endometrial thickness on implantation in natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301:1325–30.
62. Kollmann Z, Bersinger NA, McKinnon BD, Schneider S, Mueller MD, von Wolff M. Anti-Müllerian hormone and progesterone levels produced by granulosa cells are higher when derived from natural cycle IVF than from conventional gonadotropin-stimulated IVF. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:1.
63. Bildik G, Akin N, Seyhan A, Esmaeilian Y, Yakin K, Keles I, et al. Luteal granulosa cells from natural cycles are more capable of maintaining their viability, steroidogenic activity and LH receptor expression than those of stimulated IVF cycles. *Hum Reprod*. 2019;34:345–55.
64. Kollmann Z, Schneider S, Fux M, Bersinger NA, von Wolff M. Gonadotrophin stimulation in IVF alters the immune cell profile in follicular fluid and the cytokine concentrations in follicular fluid and serum. *Hum Reprod*. 2017;32:820–31.
65. Verpoest W, Fauser BC, Papanikolaou E, Staessen C, van Landuyt L, Donoso P, et al. Chromosomal aneuploidy in embryos conceived with unstimulated cycle IVF. *Hum Reprod* [Internet]. 2008;23:2369–71.
66. Casals G, Ordi J, Creus M, Fàbregues F, Carmona F, Casamitjana R, et al. Osteopontin and $\alpha v \beta 3$ integrin as markers of endometrial receptivity: The effect of different hormone therapies. *Reprod Biomed Online*. 2010;21:349–59.
67. Horcajadas JA, Mínguez P, Dopazo J, Esteban FJ, Domínguez F, Giudice LC, et al. Controlled ovarian stimulation induces a functional genomic delay of the endometrium with potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4500–10.
68. Kamath MS, Kirubakaran R, Mascarenhas M, Sunkara SK. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018;36:94–101.
69. MacDougall MJ, Tan SL, Hall V, Balen A. Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: A prospective, randomized trial. *Fertil Steril*. 1994;61:1052–7.

70. Ferraretti AP, la Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26:1616–24.
71. Levy MJ, Gindoff P, Hall J, Stillman RJ. The efficacy of natural versus stimulated cycle IVF-ET. *Fertil Steril.* 1991;56:15–6.
72. Ingerslev HJ, Hojgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. Randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod.* 2001;16:696–702.
73. Sunkara SK, Lamarca A, Polyzos NP, Seed PT, Khalaf Y. Live birth and perinatal outcomes following stimulated and unstimulated IVF: Analysis of over 2 decades of a nationwide data. *Hum Reprod.* 2016;31:2261–7.
74. Howick J, Chalmers I, Lind J, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, et al.; OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. 2011. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>.