



Eclosión asistida en pacientes con falla previa en la implantación embrionaria

Esperanza Carballo Mondragón,* Leonor Durán Monterrosas,** Jorge A. Campos Cañas,***
Patricia González de Jesús,**** Alberto Kably Ambe¹

RESUMEN

Antecedentes: la eclosión asistida incrementa el éxito en la tasa de implantación del embrión en ciertos grupos de pacientes con mal pronóstico.

Objetivo: comparar las tasas de embarazo en pacientes con falla previa en reproducción asistida con fertilización *in vitro* que recurren a la eclosión asistida con las de pacientes que no la utilizan antes de un nuevo ciclo de fertilización *in vitro* y de acuerdo con los grupos de edad.

Material y método: estudio retrospectivo y análisis de los casos de transferencia con eclosión asistida química efectuada entre enero de 2008 y diciembre de 2009 en el Centro Mexicano de Fertilidad. Los resultados se compararon según la edad de las pacientes en tres grupos: grupo I, menores de 35 años; grupo II, 36 a 39 años; grupo III, mayores de 40 años.

Resultados: las pacientes del grupo II tuvieron mejores tasas de embarazo (30%) que las de los grupos I y III (16.98% y 20.83%, respectivamente). Al comparar al grupo de pacientes que recurrió a la eclosión asistida con el que no la utilizó, el grupo de pacientes que lo hicieron tuvo un porcentaje de embarazo de 20%, mientras que no hubo embarazos en el grupo de las que repitieron el ciclo de implantación sin la eclosión asistida.

Palabras clave: eclosión asistida, falla en la implantación, reproducción asistida.

ABSTRACT

Background: Assisted hatching in reproduction techniques has improved the successful implantation rates in certain groups of patients with poor prognosis. This study focuses on its effect in groups of patients with previous implantation failure and according to age groups.

Objective: Compare the pregnancy rates of patients who turned to this technique following an implantation failure using *in vitro* fertilization with those of patients who did not use assisted hatching before another attempt of *in vitro* fertilization and according to specific age groups.

Material and method: Cases of patients using assisted hatching in our Center between January 2008 and December 2009 were studied. The results were compared in terms of age in three groups: group I, >35 years; group II, 35-39 years, and group III, > 40 years.

Results: Patients in group II had better pregnancy rate (30%) than those in groups I and III (16.98 and 20.83%, respectively). When comparing the results of the group of patients using assisted hatching with those of the group that did not, the first reported a 20% pregnancy rate versus no pregnancy in the other group.

Key words: Assisted hatching, implantation failure, assisted reproduction.

RÉSUMÉ

Antécédents: L'éclosion assistée améliore le taux de succès de l'implantation de l'embryon dans certains groupes de patients de mauvais pronostic.

Objectif: comparer les taux de grossesse chez les patients atteints d'insuffisance avant dans la procréation médicalement assistée avec la FIV qui utilisent l'éclosion assistée avec ceux des patients qui ne l'utilisent pas avant un nouveau cycle d'études *in vitro* fertilisation et selon les groupes d'âge .

Méthodes: étude rétrospective et une analyse des cas de transfert avec l'éclosion assistée chimique effectuée entre Janvier 2008 et Décembre 2009 dans le Centre mexicain pour la fertilité. Les résultats ont été comparés selon l'âge des patients en trois groupes: le groupe I, moins de 35 ans, groupe II, 36 à 39 ans, groupe III, âgé de 40 ans.

Résultats: Les patients du groupe II avaient des taux de grossesse meilleurs (30%) que dans les groupes I et III (16,98% et 20,83%, respectivement). Lorsque l'on compare le groupe des patients qui ont eu recours à l'émergence assistée pas utilisé, le groupe de patients qui n'ont eu un taux de grossesse de 20%, alors qu'il y avait pas de grossesses dans le groupe de ceux qui a répété le cycle la mise en œuvre sans l'éclosion assistée.

Mots clés: l'éclosion assistée, échec d'implantation, la procréation médicalement assistée.

RESUMO

Antecedentes: a eclosão assistida melhora a taxa de sucesso da implantação do embrião em certos grupos de pacientes com prognóstico reservado.

Objetivo: comparar as taxas de gravidez em pacientes com insuficiência antes da reprodução assistida com fertilização in vitro que utilizam a eclosão assistida com os de pacientes que não usá-lo antes de um novo ciclo de fertilização in vitro e de acordo com faixas etárias.

Métodos: estudo retrospectivo e análise de casos de transferência com a eclosão assistida química realizada entre janeiro de 2008 e dezembro de 2009 no Centro Mexicano para a fertilidade. Os resultados foram comparados por idade dos pacientes em três grupos: grupo I, menos de 35 anos, grupo II, 36 e 39 anos, grupo III, de 40 anos.

Resultados: Os pacientes do grupo II apresentaram taxas de gravidez melhores (30%) do que nos Grupos I e III (16,98% e 20,83%, respectivamente). Ao comparar o grupo de pacientes que recorreram ao aparecimento assistida não usado, o grupo de pacientes que não tinham uma taxa de gravidez de 20%, enquanto que não houve gestações no grupo de pessoas que repetido o ciclo implementação sem a eclosão assistida.

Palavras-chave: incubação assistida, falhas de implantação, a reprodução assistida.

La implantación de embrión es uno de los pasos técnicos en donde menos se ha podido intervenir para incrementar la tasa de embarazo en procedimientos de fertilización *in vitro* y otros de reproducción asistida de alta complejidad.¹ La falla en la implantación puede resultar de la incapacidad del blastocisto para escapar de la capa externa que lo rodea (zona pelúcida).²

En los últimos 30 años ha habido grandes avances en los programas de hiperestimulación ovárica controlada para grupos específicos de pacientes. En la bibliografía se encuentran muchos estudios acerca de la “transferencia ideal” que abarcan desde el tipo y carga del catéter hasta el auxilio de la ultrasonografía para la realización de la transferencia. Algo similar sucede en el caso de los gametos respecto a si el factor masculino está severamente

afectado (inyección intracitoplasmática, inyección intra-citoplasmática de esperma seleccionado morfológicamente y el dispositivo de selección de esperma PICSI®).

Desde el punto de vista práctico, poco se ha hecho para mejorar al embrión y al endometrio con el fin de incrementar las tasas de implantación. En un intento por mejorarlas se desarrolló la técnica de eclosión asistida.³ No se ha descrito su utilidad de manera científica; de ahí que no se acepte ni practique en algunos centros. En general, se carece de protocolos bien establecidos que avalen su aplicación y de demostraciones de mayores tasas de implantación y embarazo que ofrece esta técnica. Se han descrito diferentes modalidades de esta técnica (mecánica, química, enzimática, con manipulación láser) diseñadas para acortar o adelgazar la zona pelúcida y ayudar a que el proceso de eclosión ocurra de manera natural. Todas esas modalidades reportan resultados similares.⁴

La eclosión del blastocisto de la zona pelúcida es un requisito indispensable para la implantación embrionaria. Este mecanismo fisiológico no se conoce muy bien; sin embargo, se sabe que implica lisis enzimática que determinan el embrión o el conducto genital femenino.⁵ Las bajas tasas de éxito en la implantación pueden ser consecuencias secundarias de disfunción en los mecanismos que generan la eclosión embrionaria. El cultivo prolongado, la congelación e, inclusive, la estimulación gonadotrópica pueden endurecer la zona pelúcida y alterar el proceso de implantación.⁵ Este problema es mayor si se consideran grupos de pacientes que *per se* tienen mal pronóstico, como las mujeres mayores de 40 años o que han experimentado fallas de implantación en procedimientos previos de alta complejidad.⁶

* Coordinadora del Laboratorio de Reproducción Asistida.

** Bióloga adscrita.

*** Coordinador clínico de reproducción asistida.

**** Miembro del Diplomado en Biología de la Reproducción Humana.

¹ Director de la Unidad de Reproducción Asistida.

Centro Mexicano de Fertilidad, Huixquilucan, Estado de México, México.

Correspondencia: Dra. Esperanza Carballo Mondragón. Vialidad de la Barranca s/n, colonia Valle de las Palmas, consultorio 240. Huixquilucan 52763, Estado de México, México. Correo electrónico: info@cepam.com.mx

Recibido: 5 de diciembre 2011. Aceptado: 5 de julio 2012.

Este artículo debe citarse como: Carballo-Mondragón E, Durán-Monterrosas L, Campos-Cañas JA, González-De-Jesús LP, Kably-Ambe A. Eclosión asistida en pacientes con falla previa en la implantación embrionaria. Ginecol Obstet Mex 2012;80(8):509-513.

La eclosión asistida tiene un claro efecto benéfico en pacientes con pronóstico desfavorable, como las de edad avanzada (mayores de 40 años), con hormona foliculoes-timulante elevada (mayor de 9), zona pelúcida engrosada (más de 15 mm) o con fallas previos de implantación.^{8,9} Sin embargo, implica riesgo de rotura o perforación de la zona de aplicación, lo que puede afectar la expansión del blastocisto, generar pérdida de blastómeras y neutralizar el efecto protector que pudieran brindar al embrión.

Los trabajos de metanálisis del informe estadístico de medicina basada en evidencias de Cochrane no son concluyentes, quizás por su poca estandarización y falta de grupos control o porque no especifican adecuadamente los criterios de inclusión ni si la técnica se aplicó en uno o todos los embriones transferidos.

Este estudio se efectuó con el propósito de comparar las tasas de embarazo en pacientes con falla previa en reproducción asistida con fertilización *in vitro* que recurren a la eclosión asistida con las de pacientes que no la utilizan antes de un nuevo ciclo de fertilización *in vitro* y de acuerdo con los grupos de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo efectuado mediante el análisis de los casos de transferencia embrionaria realizados con eclosión asistida entre enero de 2008 y diciembre de 2009 en el Centro Mexicano de Fertilidad. En todos los embriones transferidos se utilizó ácido tirode (Irvine). Los resultados se compararon en función del número de embarazos y según la edad de la paciente. Los casos se dividieron en tres grupos: grupo I, menores de 35 años; grupo II, 36 a 39 años; grupo 3, mayores de 40 años. Al mismo tiempo se analizaron los casos de pacientes a quienes se hizo eclosión asistida después de un primer intento fallido de implantación. Los resultados se analizaron en forma retrospectiva y de manera exclusivamente porcentual.

RESULTADOS

Se incluyeron 117 pacientes que ingresaron al protocolo de fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria y a quienes se aplicó eclosión asistida. Las indicaciones de esta técnica son variadas e incluyen, principalmente: edad y fallas previas en el ciclo de fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria. En el Cuadro 1 se resumen las

características principales de estas pacientes y en el Cuadro 2 las características de los embriones transferidos (número de embriones, calidad embrionaria y número de células).

Cuadro 1. Características de las pacientes por grupo de edad

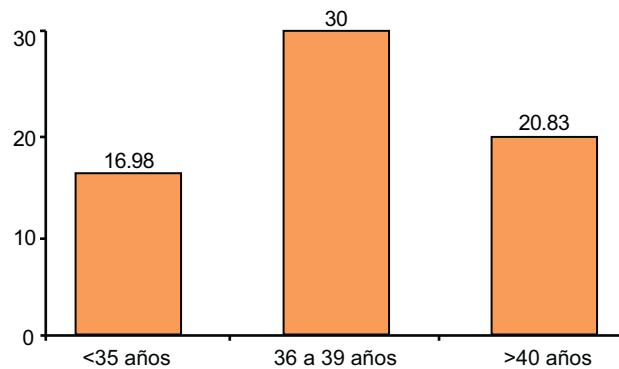
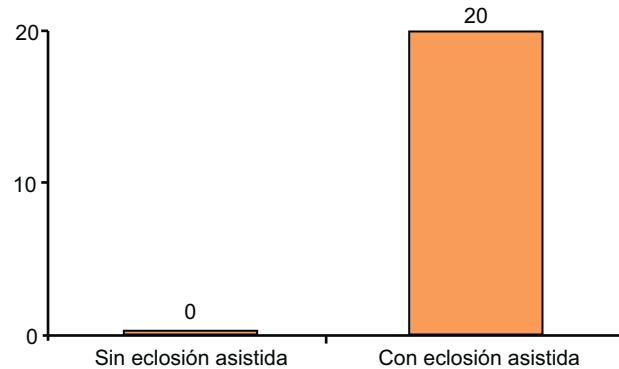
	Menores de 35 años	36 a 39 años	Mayores de 40 años
n=	53	40	24
Edad promedio	31.74	37.9	41.39
Índice de masa corporal	23.35	24.85	25.18
FSH basal (mUI/mL)	6.61	6.14	6.92
LH basal (mUI/mL)	5.54	3.91	4.9
Estradiol basal (pg/mL)	61.62	56.37	53.77

Cuadro 2. Características de los embriones transferidos por grupo de edad

	Menores de 35 años	36 a 39 años	Mayores de 40 años	p
Número de embriones transferidos	2.75	2.68	2.48	NS
Número de células en los embriones transferidos	7.43	7.24	7.16	NS
Calidad embrionaria	1.37	1.35	1.29	NS

Como se observa en la Figura 1, las pacientes del grupo II tuvieron mejores tasas de embarazo (30%) que las de los grupos I y III (16.98 y 20.83%, respectivamente). Las tasas de embarazo en el grupo de pacientes mayores de 40 años (grupo III) y en el de menores de 35 años (grupo I) fueron 20.8 y 16.9%, respectivamente. Sin embargo, este resultado debe juzgarse según el contexto de mujeres mayores de 40 años que cancelan, en promedio, 14.29%, comparadas con pacientes más jóvenes, que cancelan menos de 5%. A pesar de que la tasa de embarazo reportada es inferior a la promedio en nuestro grupo, debe recalcarse que la población de estudio son pacientes con falla previa en protocolos de fertilización *in vitro*.

Sólo se evaluó a las pacientes menores de 35 años en la comparación entre las que habían sido tratadas con eclosión asistida y las que no lo fueron antes de otro intento de implantación embrionaria. No se encontraron diferencias significativas. En el Cuadro 3 se enuncian las características generales de los dos grupos.

**Figura 1.** Porcentaje de embarazos por grupo de edad.**Figura 2.** Porcentaje de embarazos en pacientes que repitieron el ciclo de implantación embrionaria con y sin eclosión asistida (menores de 35 años).**Cuadro 3.** Características comparativas en pacientes con falla previa de implantación con y sin eclosión asistida en el siguiente ciclo

	Sin eclosión asistida	Con eclosión asistida
n=	35	36
Edad promedio	31.64	31.81
Índice de masa corporal	22.66	23.88
Dosis	2329.86	2364.58
Pico de estradiol (pg/mL)	2843.50	2418.71
Total de ovocitos	11.44	10.75

La tasa de embarazo en pacientes a quienes se practicó la eclosión asistida fue de 20%, mientras que en los pacientes que repitieron el ciclo de implantación embrionaria sin eclosión asistida previa no hubo embarazos (Figura 2).

DISCUSIÓN

A pesar de los avances teóricos en relación con la compleja interacción entre el blastocisto y el endometrio que culmina en la implantación, no hay mejora ostensible a escala práctica y operativa en las tasas de implantación.

El proceso mecánico de transferencia embrionaria, por ejemplo, ha alcanzado mejores resultados desde que aprovecha la guía ultrasonográfica, mientras que la implantación embrionaria no se ha visto beneficiada por métodos que modifican las características morfológicas del embrión.

Desde hace algunos años se practica la eclosión asistida para, en teoría, incrementar las tasas de implantaciones exitosas al ayudar mecánicamente a la eclosión embrionaria. A pesar de que el procedimiento no ha sido generalmente aceptado en su ejecución rutinaria, se han identificado grupos en donde puede ser útil para lograr un embarazo: pacientes mayores de 38 años en las que los embriones muestran una zona pelúcida engrosada y pacientes en las que no se logró un embarazo tras su primer ciclo de implantación, aunque tenían un pronóstico favorable.

La bibliografía no proporciona información útil acerca de la eclosión asistida porque no hay estudios con grupos de control adecuados, los criterios de inclusión no se identifican con claridad ni se especifica si se aplica la eclosión asistida a todos los embriones transferidos en cuestión.

Éste es el primer reporte en México que evalúa la utilidad de la eclosión asistida.

CONCLUSIÓN

La eclosión asistida mejora de manera significativa las tasas de embarazo clínico (0-20%) en mujeres mayores de 40 años y en las que han experimentado falla en un ciclo previo de fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria con o sin inyección espermática intracitoplasmática. La eclosión asistida es una técnica económica, de corta duración y de ejecución relativamente sencilla para un biólogo experimentado.

REFERENCIAS

1. Balaban B, Urman B, Alatas C, Mercan R, Mumcu A, Isiklar A. A comparison of four different techniques of assisted hatching. *Hum Reprod* 2002;17(5):1239-1243.
2. Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM. Assisted hatching on assisted conception (IVF and ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD001894.
3. Ebner T, Shebl O, Mayer RB, Tews G. Relevance of the site of assisted hatching in thawed human blastocysts. *Fertil Steril* 2010;94(4):e65-66.
4. Ge HS, Zhou W, Zhang W, Lin JJ. Impact of assisted hatching on fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles: a prospective, randomized study. *Reprod Biomed Online* 2008;16(4):589-596.
5. Ciray N, Bener F, Karagenc L, Ulug U, Bahceci M. Impact of assisted hatching on ART outcome in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20(9):2546-2549.
6. Sifer C, Sellami A, Poncelet C, Kulski P, Martin-Pont B, Bottero J, et al. A prospective randomized study to assess the benefit of partial zona pellucida digestion before frozen-thawed embryo transfers. *Hum Reprod* 2006;21(9):2384-2389.
7. Hiraoka K, Fuchiwaki M, Hiraoka K, Horiuchi T, Murakami T, Kinutani M, Kinutani K. Effect of the size of zona pellucida opening by laser assisted hatching on clinical outcome of frozen cleaved embryos that were cultured to blastocyst after thawing in women with multiple implantation failures of embryo transfer: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2008;25(4):129-135.
8. Hagemann AR, Lanzendorf SE, Jungheim ES, Chang AS, Ratts VS, Odem RR. A prospective, randomized, double-blinded study of assisted hatching in women younger than 38 years undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;1-7.
9. De Moraes LA, de Miranda Cota AM. Assisted hatching improves implantation rates on cryopreserved-thawed embryos. A randomized prospective study. *Hum Reprod* 2005;20(5):1429 -1430.