



Transferencia no selectiva de embrión único: posibilidades de embarazo relacionadas con la experiencia del operador¹

Alberto Kably-Ambe
Esperanza Carballo-Mondragón
Armando Miguel Roque-Sánchez
Leonor Durán-Monterrosas
Jorge Campos-Cañas

Centro Especializado de Atención a la Mujer, AC. Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

RESUMEN

Antecedentes: la selección del embrión de mejor calidad tiene como propósito conseguir la mayor tasa de éxito, que el embarazo sea único y, por tanto, se reduzcan los riesgos obstétricos.

Objetivo: evaluar la tasa de embarazo con transferencia de embrión único no seleccionado (cSET) en día tres *versus* la experiencia del médico que realiza la transferencia embrionaria.

Pacientes y método: estudio retrospectivo, observacional y transversal efectuado en 159 pacientes del Centro Mexicano de Fertilidad del CEPAM en protocolo de fertilización *in vitro* por cualquier indicación, excepto trastornos ovulatorios y en quienes sólo fue posible obtener un embrión para ser transferido en día tres. Para el análisis se agruparon según: edad, número de células del embrión el día de la transferencia y médico que la realizó. Las variables continuas se designaron como medias y sus desviaciones estándar y se realizó regresión logística univariada para determinar la significación estadística. Las variables categóricas se evaluaron en frecuencias y porcentajes. Los cálculos se efectuaron con el programa de cómputo JMP.

Resultados: con el protocolo de transferencia de embrión único no seleccionado en día tres se obtuvo una tasa de embarazo de 17%, con menor tasa en mujeres mayores de 40 años de edad y mayor con embriones de más de 9 células, pero también mayor tasa de aborto. Los médicos más experimentados lograron mejores tasas de embarazo.

Conclusión: este es el primer estudio efectuado en población mexicana que evalúa la posibilidad de embarazo con transferencia de embrión único no seleccionado en día tres poscaptura con una tasa de éxito de 17% y con variables de primer orden: número de células el día de la transferencia y la experiencia del médico que llevó a cabo el procedimiento.

Palabras clave: transferencia de embrión único no seleccionado (cSET), experiencia médica, fertilización *in vitro*, reproducción asistida.

Unselective single embryo transfer: chances of pregnancy related to operator experience

ABSTRACT

Background: Selection of best quality embryo aims to achieve higher success rate, the pregnancy is unique and therefore obstetric risks are reduced.

Recibido: noviembre 2013

Aceptado: diciembre 2013

¹ Primer lugar del premio Dr. Luis Castelazo Ayala (investigación clínica) al trabajo escrito presentado en el foro del 64 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia, 27-31 de octubre 2013, México DF.

Correspondencia

Dr. Alberto Kably Ambe
Centro Especializado de Atención a la Mujer
Hospital Ángeles Lomas
Vialidad de La Barranca 22
52763 Huixquilucan, Estado de México
drkably@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Kably-Ambe A, Carballo-Mondragón E, Roque-Sánchez, Leonor Durán-Monterrosas AM, Campos-Cañas J. Transferencia no selectiva de embrión único: posibilidades de embarazo relacionadas con la experiencia del operador. Ginecol Obstet Mex 2014;82:289-295.

Objective: To evaluate the pregnancy rate with no transfer of selected single embryo (TSSE) three days versus the experience of the physician performing the embryo transfer.

Patients and Methods: A retrospective, cross-sectional observational study in 159 patients Mexican Fertility Center in CEPAM protocol in vitro fertilization any indication, other ovulatory disorders and who was only possible obtain an embryo to be transferred in three day. For the analysis were grouped according to age, number of cells of the embryo transfer day and the doctor performed. Continuous variables are reported as means and standard deviations and univariate logistic regression was performed to determine statistical significance. Categorical variables were evaluated in frequencies and percentages. The calculations were performed with the software JMP.

Results: Protocol of single-embryo transfer not selected in three day pregnancy rate of 17 % was obtained, with lower rates in women over 40 years of age and older embryos of more than 9 cells but also higher rate abortion. More experienced doctors achieved better pregnancy rates.

Conclusion: This is the first study in Mexican population to assess the possibility of pregnancy with single embryo transfer in selected post-harvest with a three day success rate of 17 % and first-order variables: number of cells on the day of transfer and experience of the physician who performed the procedure.

Key words: Transfer of unselected single embryo (TUSE), medical expertise, in vitro fertilization, assisted reproduction.

Entre los muchos rubros enigmáticos y problemáticos que se originan en el ámbito de la reproducción asistida y que se ven reflejados en la tasa de embarazo y en su pronóstico, incluido el bienestar fetal, se encuentran dos que son el objetivo de análisis de este trabajo: el primero es la tasa de embarazo cuando se transfiere un embrión único y, el segundo se relaciona íntimamente con el anterior y el incremento en la frecuencia de gestaciones múltiples.^{1,2,5,8}

Se han publicado múltiples trabajos que evalúan la tasa de gestación con la transferencia de embrión único cuando éste se selecciona en etapa de escisión en día 3 (eSCET) o de blastocisto en día 5 (eSBET). La selección del embrión de mejor calidad escogido de una cohorte tiene como propósito no afectar la tasa de embarazo

y que éste sea único para minimizar los riesgos obstétricos. Esto se ha reportado con tasas de embarazo entre 20 y 45% y disminución de la incidencia de múltiples, problema que en nuestro país se ha agudizado en la última década con la mayor cantidad de embarazos gemelares dobles, incluso en 18 a 26 por mil nacimientos y de triples de 0.37 a 1.74 por mil nacimientos, lo que representa casi veinte veces más que su contraparte espontánea.^{2,8,11,12} A pesar de que el origen de lo anterior pudiera ser multifactorial, la realidad es que el factor desencadenante del incremento de nacimientos múltiples es la técnica de reproducción asistida, en cualquiera de sus modalidades.

La transferencia de un solo embrión seleccionado implica una responsabilidad compartida,



determinada por el médico que aconseja el procedimiento y por la paciente que acepta se sacrifique cierto porcentaje de éxito al limitar la morbilidad obstétrica al reducir al mínimo las posibilidades de gestación múltiple.

La mayoría de los autores coincide en que cuando la primera variable de selección es la edad de la mujer, lo conveniente es realizar la transferencia del embrión único en día 5, sobre todo si la paciente es menor de 35 años de edad.^{1,5,8,9} Sin embargo, el problema no estriba en los casos en los que puede escogerse cuándo efectuar la transferencia sino en los que sólo existe un solo embrión, que generalmente está en estadio multicelular, en día tres, y no hay más que tomar la decisión de hacer la transferencia; esto es, un embrión único no seleccionado (eventualmente residual de una cohorte) y contrastar esa transferencia con tasas de embarazo con embrión único no seleccionado.^{10,11}

Otro de los propósitos de esta investigación estriba en conocer, de forma paralela, la relación entre la experiencia del operador médico que efectúa la transferencia y los resultados. Existen reportes que han evaluado esto, como los de Bavister y Gardner que consiguieron una tasa de implantación y embarazo a término más alta en el eSBET, con menor riesgo de aneuploidía. No obstante, Guerif (2009) demostró que no hubo diferencia estadísticamente significativa en el embarazo acumulativo y las tasas de natalidad de los grupos de eSCET y eSBET, incluidas las transferencias de embriones frescos y congelados.⁴ También se ha informado que la eSBET se relaciona con mayor incidencia de gemelos doble monocigotos,^{1,4} una alteración de la proporción de sexos al nacimiento, y posibilidades de modificación genética.^{1,10}

Por todo lo anterior y con el propósito de evaluar la tasa de embarazo con transferencia no selectiva de embrión único en día tres y poderla

contrastar con la experiencia del médico operador se decidió efectuar este estudio en el Centro de Fertilidad del CEPAM del Hospital Ángeles Lomas, en donde se determinó el porcentaje de éxito considerado como embarazo clínico y fue evaluado en relación con la experiencia del operador que llevó a cabo la transferencia embrionaria.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y transversal efectuado en 159 pacientes del Centro Mexicano de Fertilidad del CEPAM tratadas con fertilización *in vitro*. Todas se evaluaron de acuerdo con protocolos previamente descritos y ensayos que incluían determinación de la reserva ovárica basada en la cuenta de folículos antrales, concentración basal de gonadotropinas hipofisarias y estradiol sérico.

En casos seleccionados se cuantificó la concentración en sangre de la hormona antimulleriana. Todas las pacientes estudiadas correspondieron, después de la evaluación, al grupo de “buenas respondedoras” con más de cinco folículos antrales, valores de FSH inferiores a 10 mUI/ mL, estradiol sérico basal de menos de 50 pg/mL y, en su caso, hormona antimulleriana superior a 1.2 mg/mL.

Los criterios de inclusión fueron: parejas con infertilidad que requerían fertilización *in vitro* por cualquier indicación, excepto trastornos ovulatorios, y en quienes sólo fue posible rescatar un embrión, independientemente de la cohorte ovocitaria, para ser transferido en día tres. Se excluyeron las pacientes con más de un embrión en día tres poscaptura ovular, aunque la pareja o el médico hubieran decidido transferir un solo embrión, a quienes se efectuó transferencia de un solo embrión en día cinco ya sea seleccionado o no, las pacientes en quienes una vez realizada la transferencia no se pudo continuar

su seguimiento y los casos que no reunieron los criterios de inclusión.

Para su análisis se agruparon según la edad de la mujer. Después se analizó de acuerdo con el número de células del embrión el día de la transferencia; y, por último, se agruparon dependiendo del médico que realizó la transferencia.

Para la hiperestimulación ovárica controlada se utilizó un esquema con un antagonista flexible, la estimulación se inició con gonadotropinas (FSH recombinante) el día 3 del ciclo. Para la recuperación de ovocitos se realizó una punción folicular guiada por ultrasonido 34-36 horas después de la inyección única de hCG (Ovidrel 250 mcg Merck-Serono) por vía subcutánea.

La inseminación de los ovocitos se efectuó entre 4 y 6 horas posteriores a su recuperación. La fertilización se verificó a las 18 h posinseminación.

En día 3 del desarrollo embrionario se llevó a cabo la transferencia con catéter blando de Cook (Echotip) y guía ultrasonográfica.

En este trabajo participaron seis médicos que realizaron transferencias, tres de ellos con experiencia de más de 100 transferencias, otros dos médicos con más de 50 transferencias y un grupo con menos de 20 transferencias efectuadas.

Análisis seminal

Las muestras se recolectaron mediante masturbación, con abstinencia de 3 a 5 días, directamente en un envase de plástico estéril de boca ancha, en áreas especiales de la clínica. La muestra obtenida se conservó a 35°C durante 20-45 minutos hasta el momento de su análisis. El análisis seminal se efectuó de acuerdo con los criterios del Manual de la OMS 2010.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de χ^2 y se consideró diferencia estadísticamente significativa a un valor de $p < 0.05$. Los cálculos se realizaron con el programa de cómputo JMP.

RESULTADOS

Los datos demográficos se encuentran en el Cuadro 1. Al analizar los grupos de edad se encontró que las pacientes mayores de 40 años de edad tuvieron menor resultado de embarazo comparado con las más jóvenes. (Figura 1)

Cuadro 1. Datos demográficos en el estudio por edad

Parámetro	<35 años	36 a 39	>40 años
n=	77	60	22
Edad	31.63 \pm 2.9	37.2 \pm 1.2	41.23 \pm 1.5
IMC	23.84 \pm 3.68	24.54 \pm 2.95	23.98 \pm 6.45
FSH	5.97	7.59	7.07
Dosis	2810.41	1030.39	2700
Pico E2	1994.84	1218.59	1742
Total de ovocitos	7.56	5.08	4.36
% fertilización			
Por FIVc	59.92		
Por ICSI	45.28%		
% segmentación	73.64	82.14	75.04
número de células del embrión TR	6.99	6.92	7.32

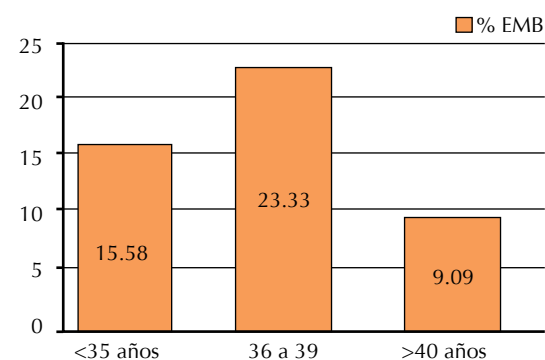


Figura 1. Porcentaje de embarazo por grupo de edad



Por lo que se refiere al número de células del embrión en el momento de la transferencia, se dividió en tres grupos: menores de 5 células, de 6 a 8 células y más de 9 células, donde es mayor la tasa de embarazo con embriones con más de 9 células, pero en este grupo sí se encontró mayor tasa de abortos. (Figura 2)

En cuanto al análisis del médico que realizó la transferencia, los médicos "A", "D" y "F" tenían más experiencia (más de 100 transferencias), los médicos "B" y "C" habían efectuado menos de 50 transferencias y el médico "E" sólo había realizado 20 transferencias. (Figura 3)

Parámetro	<5 células	6 a 8	>9 células
n=	26	124	9
Edad	34.38 ± 3.97	34.99 ± 4.39	36.44 ± 5.87
IMC	24 ± 3.05	24.22 ± 4.08	24.23 ± 5.71
FSH basal	6.54 ± 2.51	6.82 ± 2.47	6.18 ± 1.87
Dosis	2625	2842.78	3100
Pico E2	2100.04	1966.84	2072
Total de ovocitos	6.96	5.98	8.11
% fertilización	49.23a	52.76a	27.8ab
% segmentación	85.83	85.29	88.89
número de células del embrión TR	4.73	7.27	9.67

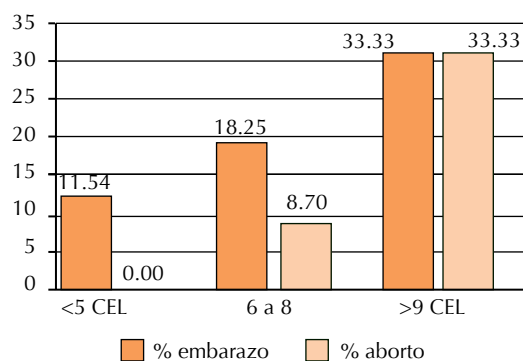


Figura 2. Tasa de embarazo y aborto según el número de células del embrión en la transferencia.

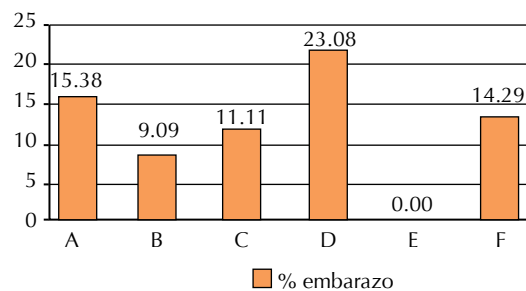


Figura 3. Tasa de embarazo por transferencia según el médico que la realizó.

DISCUSIÓN

El objetivo de cualquier tratamiento para la infertilidad es conseguir el embarazo. En las técnicas de reproducción asistida, sobre todo de alta complejidad, siempre ha sido un reto incrementar o al menos mantener el porcentaje de embarazo por ciclo o transferencia, pero tratando de evitar al máximo una de las complicaciones más frecuentes y serias de estos procedimientos: el embarazo múltiple, sobre todo los de alto orden fetal.⁶

Para cumplir con los objetivos anteriores se han realizado muchos trabajos que van desde la transferencia de embriones únicos seleccionados con criopreservación de la cohorte restante, hasta técnicas de reducción fetal temprana con el propósito de minimizar la morbilidad obstétrica dependiente del embarazo múltiple.

Un problema paralelo, que trae como consecuencia benéfica, aunque no buscada, la disminución del riesgo de la gestación múltiple, es que después de la captura de varios ovocitos se tenga un solo embrión para ser transferido el día 3 poscaptura.^{7,8,10} Este hecho, más o menos frecuente y no poco sorprendente, hace que tanto el médico como las pacientes tengan duda de cómo proceder.

La transferencia de un embrión único no seleccionado o residual en día 3 puede disminuir la tasa de embarazo, sobre todo si el número de ovocitos fue grande y hubo un porcentaje de fertilización adecuado; el médico y las pacientes dudan acerca de la calidad de ese embrión restante, lo que causa incertidumbre en cuanto al resultado del tratamiento y, por qué no decirlo, visos de desconfianza y rispidez en la relación entre el que otorga y el que recibe el servicio.

Lo anterior ha condicionado una serie de posibilidades a ejecutar cuando sobreviene el dilema de qué hacer cuando se tiene un único embrión en día 3 después de la evanescencia de un grupo o algunos de ellos. Una salida que se ha dado en la bibliografía médica es el criopreservar ese embrión, intentar un ciclo ulterior de estimulación ovárica y pasar un número superior de embriones descongelando el residual del ciclo previo.² Otra opción es, como se decidió en este estudio, la transferencia del embrión restante no seleccionado y evaluar los resultados.

En todos los casos es muy importante mantener comunicación con la pareja para que quede entendido que esto es resultado de una situación netamente biogenética de los embriones y no por fallas, aunque pueda suceder, de laboratorio.

Ya que se ha decidido la transferencia de embrión único residual no seleccionado: ¿qué debe esperarse como pronóstico? La respuesta a la interrogación es la que surgió al elaborar la hipótesis de este trabajo y los resultados obtenidos sugieren que la tasa de embarazo por edad es similar a la reportada por la Red Latinoamericana de Reproducción asistida en el año 2009 (último reporte disponible) cuando se transfiere un embrión no seleccionado.¹² También se ha publicado que la posibilidad de embarazo con transferencia de embriones seleccionados es de entre 26 y 46%, obviamente con la selección del de mejor calidad de un grupo

determinado y con el solo propósito de evitar la gestación múltiple.⁸ En este estudio, el primero hasta nuestro conocimiento en la bibliografía mexicana, de transferencia de un solo embrión no seleccionado en día 3 se obtuvo una tasa de 17.6% de embarazos.

Existen dos datos concomitantes a correlacionar: el primero que determina el hecho de que en el momento de la transferencia el número de células puede establecer el pronóstico. En este orden de ideas, cuando se tienen menos de seis células en un embrión no seleccionado en día 3 las posibilidades de embarazo son inferiores a 12%, cuando están entre 6 y 8 la tasa de gestaciones es de 18.25% con 8.7% de aborto. Cuando se transfieren embriones de más de 9 células la posibilidad de éxito es de 33.3% pero se cuadruplica la posibilidad de aborto comparada con el grupo de 6 a 8. Una posible explicación, no demostrada en este trabajo, es que el desarrollo acelerado de un embrión puede ser condicionado o condicionante de malformaciones genéticas o cromosómicas (aneuploidía básicamente).^{1,3}

El segundo punto a considerar es la experiencia del operador en donde es claramente visible que entre más transferencias realice más probable es el embarazo. El dato anterior es relevante porque la variable embrión está controlada. Por ejemplo, cuando el médico había efectuado más de 90 transferencias la tasa de embarazo fue de 23% (médico D) y cuando sólo había realizado 12 transferencias la tasa fue de 0 embarazos (médico E).^{3,9}

En conclusión, este es el primer estudio efectuado en población mexicana que evalúa la posibilidad de embarazo con transferencia de embrión único no seleccionado o residual en día 3 poscaptura con una tasa de éxito de 17.61% y con variables de primer orden el número de células el día de la transferencia (ideal de seis a ocho) y, aparentemente, la experiencia del médico que realiza el procedimiento.



REFERENCIAS

1. Aston KI, Peterson M, Carrell DT. Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction* 2008;136:377-386.
2. Fauque P, Jouannet P, Davy C, Guibert J, Viallon V, Epelboin S, Kunstmann J, Patrat C. Cumulative results including obstetrical and neonatal outcome of fresh and frozen-thawed cycles in elective single versus double fresh embryo transfers. *Fertil Steril* 2010;94:927-935.
3. Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, Tao X, Taylor D, Levy B, Treff NR, Scott Jr RT. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013; article in press.
4. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J, Schoolcraft WB. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2004;81:551-555.
5. Guerif F, Lemseffer M, Blanchard M, Royere D. Top quality embryos at day 2: a prerequisite for single blastocyst transfer? An observational cohort study in women under 36. *J Assist Reprod Genet*, 2009; 26:443-449.
6. Hernández HRJ, Ochoa TM, Flores SR, Cortés FR, Forsbasch SG. Prevalencia de embarazos múltiples: incremento en la última década. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:507-511.
7. Kang SM, Lee SW, Jeong HJ, Yoon SH, Lim JH, Lee SJ. Comparison of elective single cleavage-embryo transfer to elective single blastocyst-embryo transfer in human IVF-ET. *Clin Exp Reprod Med* 2011;38:53-60.
8. Kung F, Chang S, Yang C, Lin Y, Lan K, Huang L, Huang F. Transfer of nonselected transferable day 3 embryos in low embryo producers. *Fertil Steril* 2003;80:1364-1370.
9. Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil Steril* 2010;94:785-790.
10. Milki AA, Hinckley MD, Gebhardt J, Dasig D, Westphal LM, Behr B. Accuracy of day 3 criteria for selecting the best embryos. *Fertil Steril* 2002;77:1191-1195.
11. Practice Committee of the Society of Assisted Reproductive Technology and Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine. Elective single-embryo transfer. *Fertil Steril*, 2012; 97(4):835-842.
12. Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida, 2009.
13. Yang Z, Liu J, Collins GS, Salem SA, Liu X, Lyle SS, Peck AC, Sills ES, Salem RD. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogen*, 2012, 5:24.