

Transferencia de blastocistos, validez actual: correlación entre tasa de embarazo y desarrollo a blastocisto de embriones no transferidos.

Blastocyst transfer: present value: correlation between pregnancy rate and blastocyst development of embryos was not transferred.

Saucedo de la Llata E¹, Galache Vega P¹, Santos Haliscak R¹, Hernandez Ayup S¹, Arenas Montezco L¹, Patrizio Pasquale. ^{1,2}.

¹ Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Monterrey, Nuevo León, México.

² Center for Reproductive Medicine and Surgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

Resumen

Objetivo: Correlacionar la tasa de embarazo con el desarrollo a blastocistos de embriones no transferidos en pacientes a quienes se realizó transferencia en día 3.

Ambito: Instituto para el Estudio de la Concepción Humana. Monterrey, Nuevo León. México.

Material y métodos: Se eligió a pacientes a quienes se realizó FIVTE e ICSI y quienes fueron transferidas en tercer día, dejándose desarrollar los embriones restantes a estadio de blastocisto; posteriormente se determinó la tasa de embarazo tanto en el grupo de pacientes que lograron desarrollo a blastocisto como en el que no desarrollaron.

Resultados: Se incluyeron en el estudio a 64 pacientes transferidas en tercer día, 327 embriones se desarrollaron a estadio de blastocisto. La edad media de las pacientes fue de 31,56 años, el 62% tenían el diagnóstico de esterilidad primaria. 39 mujeres presentaron desarrollo a blastocisto (60,9%), presentando una tasa de embarazo del 46,15%, 25 pacientes no tuvieron desarrollo a blastocisto (39,1%) con una tasa de embarazo en este grupo del 40%. No existió diferencia significativa entre estos grupos al correlacionar desarrollo a blastocisto con tasa de embarazo ($p=0,62$)

Conclusiones: Es necesario realizar una mayor cantidad de estudios prospectivos, aleatorizados y comparativos que puedan ayudar a determinar el valor real de la transferencia de blastocistos.

Palabras Clave: Blastocisto. Transferencia. Tasa de embarazo. Tasa de implantación.

Recibido: 13/04/2001

Aceptado: 20/05/2001

Correspondencia: Dr. Eric Saucedo de la Llata
Instituto para el Estudio de la Concepción Humana.
Monterrey, Nuevo León, México.
ericdelallata@hotmail.com

Summary

Objective: To analyze the correlation between pregnancy rate and blastocyst development of embryos was not transferred in women with embryo transfer in third day.

Setting: Instituto para el Estudio de la Concepción Humana. Monterrey, Nuevo León. México.

Material y methods: It was elected patients included in a program of in vitro fertilization or intracytoplasmatic sperm injection and transfer in third day. Embryos no transferred was development to blastocyst stage; finally was determinated and comparated pregnancy rate in both groups: Blastocys development or no blastocyst development.

Results: It was included in the study 64 patients with third day transfer, 327 embryos was developmen- ted to blastocyst stage. Middle age of the women was 31,56 years, 62% has primary sterility. 39 pa- tients had blastocyst development (60,9%) with a pregnancy rate of 46,15%, 25 patients didn't have blastocyst development (39,1%) and pregnancy rate in this group of 40%. No significative diference in both groups with correlation between pregnancy rate and blastocyst development was founded. ($p=0,62$)

Conclusions: It's necessary more prospective, randomized and comparative studies that could help to determinate the true value of the blastocyst transfer.

Key Words: Blastocyst. Transfer. Pregnancy rate. Implantation rate.

INTRODUCCIÓN

Gracias a la producción de nuevos medios de cultivo ha sido posible el desarrollo de embriones hasta estadio de blastocisto (1). La transferencia de blastocistos, teóricamente puede ofrecer varias ventajas al ser comparada con la transferencia de embriones en día 3. En un ciclo natural, el embrión llega a la cavidad uterina al quinto o sexto día de su desarrollo, es decir, en estadio de blastocisto; en esta etapa de desarrollo, existe una mayor receptividad del endometrio asociada cronológicamente con la ventana de implantación. (2) Al realizar una transferencia en blastocisto puede suponerse que se está realizando un procedimiento más acorde fisiológicamente a la realidad (3).

Algunos autores han reportado que, teóricamente, los blastocistos puede tener una mayor capacidad de implantación, con iguales o mayores resultados en tasa de embarazo que los embriones transferidos en día 3, disminuyéndose el número de embriones transferidos y concomitantemente, reduciendo la incidencia de embarazos múltiples y el número de embriones congelados (4).

Con la finalidad de implementar el cultivo y la transferencia de blastocistos, se decidió llevar a esta etapa del desarrollo a los embriones no transferidos de mujeres en que se realizó la transferencia embrionaria en día 3, teniendo como objetivo determinar el porcentaje de desarrollo a blastocisto y correlacionarlo con la tasa de embarazo en estas mismas pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en el Instituto para el Estudio de la Concepción Humana (IECH) en la ciudad de Monterrey, Nuevo León (México), desde Mayo de 1998 a Mayo de 1999.

Se incluyeron 64 pacientes con transferencia en día 3, en quienes se llevaron los embriones que no fueron transferidos a desarrollo de blastocisto.

En todas las pacientes se utilizó un protocolo largo de análogo de GnRH seguido de hiperestimulación ovárica controlada con HMG ó FSH recombinante. Se vigiló el desarrollo folicular mediante ecografía vaginal y niveles séricos de estradiol. La aspiración folicular fue efectuada 36 horas después de la inyección intramuscular de 10,000 UI de gonadotropina coriónica.

Los óvulos obtenidos fueron inseminados con espermatozoides previamente capacitados en un medio de cultivo P1 (Irving Scientific, USA) con solución tamponada bajo aceite mineral; incubándose en un medio ambiente con 5% CO₂, 5% O₂ y 90% N₂.

Después de 48 horas de la aspiración folicular, se seleccionó los embriones para transferencia ó cultivo y posible criopreservación, de acuerdo a sus características morfológicas y a su velocidad de división. Los embriones de mejor calidad fueron transferidos en día 3, dejándose los no transferidos para continuar su desarrollo a etapa de blastocisto.

Se realizó suplementación de la fase lútea con 50

mg. diarios de progesterona intramuscular hasta el día de la determinación de la subunidad beta de gonadotropina coriónica en sangre, continuándose la administración de progesterona por 50 días, en caso de embarazo. Se demostró embarazo clínico al observar frecuencia cardíaca fetal mediante ecografía.

Los resultados fueron analizados mediante prueba exacta de Fisher y prueba de χ^2 .

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a 64 pacientes a quienes se les realizó la transferencia de 3 embriones en tercer día y cuyos embriones restantes se dejaron desarrollar a estadio de blastocisto, en total 327 embriones.

Las características generales de las pacientes fueron las siguientes: Edad media de $31,56 \pm 6,32$ años; 40 mujeres tenían el diagnóstico de esterilidad primaria (62%) y 24 el de esterilidad secundaria (38%). La duración promedio de esterilidad fue de $6,1 \pm 4,03$ años.

Los factores etiológicos más frecuentemente involucrados fueron en orden de frecuencia; tuboperitoneal, endócrinoovárico, masculino e idiopático. En 54 pacientes se realizó fecundación in vitro y en 10 de ellas, microinyección intracitoplasmática de espermatozoide.

Se desarrolló un total de 103 blastocistos (31,49%), los cuales fueron criopreservados.

De las 64 pacientes, 28 presentaron prueba de embarazo positiva (Tasa de embarazo del 43,75%). 20 de ellas, embarazo clínico (31,25%) y dos pacientes presentaron un embarazo gemelar. La tasa de implantación fue del 10,4%

Del total de pacientes, 39 desarrollaron embriones a estadio de blastocisto (60,9%) y de ellas, 18 lograron embarazo (46,15%). De las 25 pacientes en que no se logró obtener blastocisto (39,1%), 10 presentaron positividad de la prueba de embarazo (40%)

Al correlacionar el desarrollo a blastocisto de embriones no transferidos, con la tasa de embarazo no se obtiene una diferencia significativa ($p=0,62$) y dicha correlación ofrece una sensibilidad del 41% y una especificidad del 64%.

De las pacientes que no lograron embarazo en el presente ciclo, se les ha realizado 11 transferencias de blastocisto congelado, logrando un total de 4 embarazos.

Debido al tamaño de la muestra, estos resultados con transferencia de blastocisto no tienen significancia estadística. Sin embargo sugieren la potencialidad de estos embriones para lograr embarazo aún siendo de menor calidad que los transferidos, de acuerdo a los criterios morfológicos de selección en día 3.

DISCUSIÓN

La transferencia de embriones en estadio de blastocisto ha sido investigada desde 1994 cuando su uso fue recomendado en pacientes en quienes existían razones médicas para evitar un embarazo múltiple o bien en pacientes con fallo repetitivo en la implantación (5).

Posteriormente diferentes investigadores han apoyado las ventajas de esta técnica. Sin embargo, algunos autores refutan los resultados de incremento en las tasas de implantación (6).

A pesar de existir una base científica teórica, aún no se cuenta con un criterio general que defina la selección de las pacientes que se beneficiarían con esta opción o si dicha conducta pudiera ser aplicada rutinariamente a todas las pacientes. En la actualidad, la mayoría de los diferentes centros de reproducción asistida continúan realizando transferencias en día 3 (7).

El presente trabajo no logra correlacionar de manera estadísticamente significativa la tasa de embarazo con el desarrollo a blastocisto de los embriones supernumerarios de aquellas pacientes transferidas en día 3 ($p=0,62$).

Los criterios morfológicos en día 3 pueden ser inexactos para evaluar el potencial embrionario, ya que, como se demostró en el presente trabajo, embriones no transferidos se desarrollaron a blastocisto, los cuales de acuerdo a la literatura reciente por algunos autores, tienen mayor tasa de implantación y embarazo que los embriones en día 3 (8).

En nuestra experiencia, de los 327 embriones que se habrían congelado, después de cultivarse, se encuentra que únicamente 103 llegaron a blastocisto, reduciendo así el número de embriones criopreservados, es decir, la tercera parte de los iniciales. Definitivamente el desarrollo a blastocisto, puede disminuir el número de embriones criopreservados, como ya ha sido reportado previamente (9).

Aunque las cifras aún no tienen valor estadístico, de 11 blastocistos congelados que se han transferido 4 han logrado embarazo, teniendo igual o mayor tasa de implantación que aquellos embriones que habitualmente se transfieren en día 3, con la ventaja de un menor número de embriones criopreservados y una disminución en la incidencia de embarazos múltiples.

Aunque, según reportes iniciales de algunos autores (4), la transferencia embrionaria en etapa de blastocisto presentó notables ventajas al compararla con la transferencia en día tres, aquellos resultados no parecen confirmarse.

Smith y Jones en el 11º Congreso Mundial de Fecundación in Vitro en 1999 recomendaron que era necesario un estudio prospectivo y aleatorizado que comparara la transferencia en día 3 con la transferencia de blastocistos y sólo un estudio de este tipo podría definir las ventajas y las indicaciones para la transferencia en este estadio (10).

Coskun y cols. (11) recientemente han publicado un trabajo prospectivo realizado en 201 pacientes en quienes se designó aleatoriamente la transferencia embrionaria en día 3 (n=101) ó blastocisto en día 5 (n=100) demostrándose una tasa de embarazo del 39% en ambos grupos y una tasa de implantación del 21 y 24% respectivamente y no demostrándose una ventaja estadística a favor de la transferencia en blastocisto.

Aunque teóricamente la transferencia de blastocistos puede ofrecer grandes ventajas al disminuir el número de embriones transferidos y el total de embriones congelados (6) y ser un procedimiento que probablemente pueda estar más acorde a la realidad, al ocurrir en el periodo denominado de "ventana de implantación" (2), continúa la controversia en cuanto a su aplicabilidad a la totalidad de las pacientes de estos programas debido a que las ventajas en tasa de embarazo e implantación sólo han sido demostradas por pocos centros en el mundo.

Se sugiere no realizar la transferencia embrionaria en etapa de blastocisto mientras no se cuente con una base científica suficientemente sólida apoyada por nuevos trabajos prospectivos y aleatorizados al ser comparada con la transferencia en día 3. Sin embargo, no queda duda de que el interrogante en cuanto al beneficio que ofrece dicha conducta debe continuar siendo investigado.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Jones GM, Trounson AO, Gardner DK, Kausche A, Lolatgis N, Wood C.:** Evolution of a culture protocol for successful blastocyst development and pregnancy. *Human Reproduction* 1998. 13: 169-177.
2. **Navot D, Bergh PA, Williams M.:** An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991. 72: 408-414.
3. **Fish JD, Milki AA, Behr B.:** Sibling embryo blastocyst development correlates with the in vitro fertilization day 3 embryo transfer pregnancy rate in patients under age 40. *Fertil Steril* 1999. 71: 750-52.
4. **Gardner DK, Phil D, Vella P, Lane M, Wagley L, Schenker T et al.:** Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. *Fertil Steril* 1998. 69: 84-8.
5. **Olivenes F, Hazout A, Leladier C et al.:** Four indications for embryo transfer at the blastocyst stage. *Human Reprod* 1994. 9: 2367-2373.
6. **Ariff Bongso.:** Blastocyst culture handbook National University of Singapore. 1999. Serono Singapore Pte Ltd.
7. **SART and the ASRM.:** Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1995 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for assisted reproductive technology registry. *Fertil Steril* 1998. 69:389-98.
8. **Bolton VN, Hawes SM, Taylor CM, Parsons JH.:** Development of spare human preimplantation embryos in vitro: an analysis of the correlations among gross morphology cleavage rates and the development to blastocyst. *J. In Vitro Fert Embryo Transfer* 1989. 6: 30-5.
9. **Menezo Y, Nicollet B, Herbaut N and André D.:** Freezing co-cultured human blastocyst. *Fertil Steril* 1992. 58:977-980.
10. **Smith AB, Jones C, Brown JT.:** Evaluation of single blastocyst transfer on day 5 to avoid multiple pregnancies. Abstracts 11th World Congress on in vitro fertilization & human reproductive genetics. Australia, May 1999.
11. **Coskun S, Hollanders J, Al-Hassan S.:** Day 5 versus day 3 embryo transfer: a controlled randomized trial. *Hum. Reprod* 2000. 15:1947-1952.