



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**TRANSFERENCIA EMBRIONARIA EN ESTADIO DE
BLASTOCISTO EN PACIENTES DE BUEN PRONÓSTICO
MENORES DE 35 AÑOS: EXPERIENCIA DEL SERVICIO**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

PRESENTA:

DR. JAIME ALFREDO CALDERON TAPIA

MEDICO RESIDENTE DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION

ASESOR DE TESIS:

DR FRANCISCO JAVIER CEDILLO DIAZ



México D.F. 2009 - 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Transferencia embrionaria en estadio de blastocisto en pacientes de buen
pronostico menores de 35 años, experiencia del servicio

DR MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
Subdirector de Enseñanza Médica

DR FRANCISCO JAVIER CEDILLO DIAZ
Asesor de tesis

DR ARNOLDO RAUL ESPARZA AVILA
Coordinador de Enseñanza

DR JAIME ALFREDO CALDERON TAPIA
Tesisista

Transferencia embrionaria en estadio de blastocisto en pacientes de buen pronóstico menores de 35 años, experiencia del servicio

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, POR PERMITIRME LLEGAR CON CABAL SALUD HASTA HOY DIA
A MI **ESPOSA**, GRACIELA VELAZQUEZ DELGADO, QUIEN HA PERMANECIDO
A MI LADO A LO LARGO DE ESTA AVENTURA, PILAR DE NUESTRA FAMILIA
A MI **HIJO**, ALEJANDRO CALDERON VELAZQUEZ, GRACIAS CHAPARRO POR
SOPORTAR TODAS MIS AUSENCIAS
A MIS PADRES, SAMUEL CALDERON TAPIA, RUBICELIA TAPIA MAGAÑA,
SIEMPRE Y DE CUALQUIER FORMA A MI LADO
A MIS HERMANOS, NANCY, SAMUEL Y JUAN PABLO, POR LLENAR DE
FELICIDAD A MI Y A MI FAMILIA TODOS LOS MOMENTOS A SU LADO
A MIS MAESTROS DR JESUS DANIEL MORENO GARCIA, FRANCISCO
JAVIER CEDILLO DIAZ Y A TODO EL PERSONAL DEL SERVICIO DE
REPRODUCCION HUMANA, POR SUS ENSEÑANZAS, CONSEJOS,
LLAMADOS DE ATENCION PARA HACER DE MI UN MEJOR MEDICO Y
SOBRE TODO UNA MEJOR PERSONA
A TODOS MIS COMPAÑEROS, FABY, CECY, TANNIA, ADA, ENRIQUE, SOSA
POR SOPORTARME TODO ESTE TIEMPO Y POR HACER DE ESTA
EXPERIENCIA, INOLVIDABLE

INDICE

1.- RESUMEN.....	1
2.- INTRODUCCION.....	2
3.- ANTECEDENTES.....	3
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
5.- OBJETIVOS.....	9
6.- MATERIAL Y METODOS.....	10
7.- RESULTADOS.....	11
8.- DISCUSION.....	16
9.- CONCLUSIONES.....	18
10.- BIBLIOGRAFIA.....	19

I. RESUMEN

OBJETIVO: Valorar la viabilidad en la prolongación del cultivo embrionario al estadio de blastocisto. Comparar las tasas de embarazo, implantación y embarazo múltiple para establecer la transferencia embrionaria en blastocisto como una estrategia en nuestro servicio para mejorar las probabilidades de embarazo en paciente menores de 35 años con buen pronóstico.

MATERIAL Y METODOS: Revisión de casos. Estudio retrospectivo, revisión de los resultados en pacientes menores de 35 años con más de 3 embriones de buena calidad al día 3 de cultivo embrionario.

Se incluyeron un total de 73 pacientes, divididas en 2 cohortes, una de las cuales incluyó 64 pacientes a quienes se realizó transferencia embrionaria temprana día 2 a 3 y otra cohorte de 9 pacientes transferidas en estadio de blastocisto, día 5. Se analizaron variables como la edad, día de transferencia, número de embriones de buena calidad al día 3 de cultivo, tasa de embarazo, tasa de implantación y tasa de embarazo múltiple.

RESULTADOS: La edad promedio del grupo de transferencia en blastocisto fue de 31.9 ± 2.5 años, el número de embriones disponibles al día 3 7.8 ± 3.9 , con 2 ± 0 embriones transferidos, tasa de embarazo 77%, tasa de implantación 38.8% y tasa de embarazo múltiple del 0%. En el grupo de transferencia temprana la edad fue de 31.8 ± 2.5 años, 5.5 ± 3.8 embriones de buena calidad disponibles al día 3, $3.76 \pm .92$ embriones transferidos por paciente, tasa de implantación del 14% y 33% de embarazo múltiple.

Se observó diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.5$) en el número de embriones transferidos, tasa de embarazo, implantación y embarazo múltiple a favor del grupo de estudio.

CONCLUSIONES: La transferencia embrionaria en estadio de blastocisto en pacientes menores de 35 años de edad de buen pronóstico, es una estrategia válida para aumentar las tasas de embarazo y reducir el número de embarazos múltiples.

II. INTRODUCCION

La infertilidad afecta del 10 a 15% de las parejas, siendo el factor tuboperitoneal y el factor masculino las causas más importantes de la misma. El tratamiento de muchos de los factores de infertilidad recae en la fertilización in vitro y transferencia embrionaria la cual ha evolucionado en las últimas décadas, teniendo una mejoría substancial en las tasas de embarazo (1).

El grupo de pacientes menores de 35 años es el de mejor pronóstico, encontrando tasas de embarazo entre el 30 a 35% de acuerdo a la literatura consultada, sin embargo el embarazo múltiple es una de las principales causas de morbi mortalidad una vez alcanzado el embarazo (1).

La extensión del cultivo embrionario hasta estadio de blastocisto ha demostrado a nivel internacional ser una intervención que mejora las tasas de embarazo en este tipo de pacientes, además de permitir reducción del número de embriones a transferir con la consecuente reducción de la tasa de embarazo múltiple (2).

III. ANTECEDENTES

Es aceptado globalmente en la fertilización in vitro (FIV) la transferencia embrionaria en día 2 (alrededor de 4 células) o en día 3 (alrededor de 8 células) de desarrollo. Sin embargo es importante hacer notar, que in vivo, este estadio de clivaje reside en la trompa uterina y no en el útero. De hecho, la transferencia temprana de este embrión al útero puede contribuir a las bajas tasas de implantación reportadas en la FIV (3).

Tasas de implantación del 10 al 15% rutinariamente reportadas en la literatura, con solamente 10% de los embriones transferidos llegando a término. Datos a la fecha indican que los embriones en etapa de mórula en cavitación/ o blastocisto en día 4 o 5 tienen un mayor potencial de implantación. En el caso del blastocisto las tasas de implantación doblan a las reportadas en etapa de clivaje, alcanzando hasta un 60% (4).

Los potenciales beneficios del cultivo hasta el estadio de blastocisto y su transferencia incluyen:

1.- sincronización del embrión con el tracto genital llevando a un aumento en las tasas de implantación, reduciendo por lo tanto, la necesidad de transferencias múltiples

2.- estudio de la viabilidad de un embrión antes de la transferencia

Esto puede alcanzarse tanto con la identificación de los embriones con menor potencial de desarrollo, que se manifiesta con disminución del desarrollo o degeneración; y por la introducción de pruebas no invasivas del potencial del desarrollo para seleccionar los embriones más viables de una cohorte a transferir. El cultivo de embriones humanos más allá del estadio de 4-8 células, el tiempo en que el genoma es activado, facilitara la cuantificación de verdaderos marcadores embrionarios y no los inherentes al oocito, es decir después del estadio de 8 células se valora la fisiología de embrión mientras que en etapas de clivaje refleja las del oocito

3.- incremento en el tiempo disponible del la biopsia del embrión en clivaje hasta la transferencia

Esto es de gran importancia en las pacientes sometidas a diagnóstico genético pre implantación en que se ocupa un tiempo razonable para envío de la muestra y resultado

Transferencia embrionaria en estadio de blastocisto en pacientes de buen pronóstico menores de 35 años, experiencia del servicio

4.- facilitación de la introducción de la biopsia de trofoectodermo para el screening de enfermedades genéticas.

Esta última representa la forma más reciente de diagnóstico genético más temprana de material no embrionario (4).

No es concebible que todos los embriones pronucleares concebidos por FIV sean capaces de alcanzar la etapa de blastocisto debido a que un número significativo serán anormales (3) se calcula hasta un 60 a 75% (2): aunque el cultivo hasta estadio de blastocisto previo a la transferencia eliminare el grueso de embriones anormales, algunas aneuploidias formarían blastocistos; el cultivo de blastocistos in vitro puede ser considerada como parte de una selección natural que los embriones sufrirán durante su desarrollo.

La pregunta de ¿Por qué la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto no se establece de manera rutinaria? Se responde en parte por la incapacidad de mantener los embriones hasta este estadio, debido a la falta de disponibilidad de medios secuenciales que brindan esta oportunidad y que recientemente han sido adquiridos en nuestra unidad y los cuales son el componente clave y que se han desarrollado gracias al conocimiento de los cambios que ocurren en la fisiología embrionaria (4).

Un embrión en clivaje se caracteriza por sus niveles bajos de biosíntesis, bajas tasas de respiración y su capacidad limitada para utilizar glucosa como fuente de energía. En contraste, post compactación, las tasas de biosíntesis se incrementan, así como la capacidad respiratoria y la habilidad de utilizar glucosa. Esto tiene implicaciones importantes para la producción de energía por el embrión y para las vías que utiliza para lograrlo. Previo al estadio de mórula, las blastómeras individuales permanecen sin unión unas de otras y son subsecuentemente expuestas al ambiente externo de forma individual y en igual grado. Antes de la compactación cada blastómera puede ser considerada como una entidad independiente, careciendo de mecanismos regulatorios sofisticados presentes en otro tejido multicelular. De hecho los mecanismos homeostáticos utilizados en etapa de clivaje son similares o análogos a los utilizados en organismo unicelulares. La significancia fisiológica en la compactación del embrión radica en la formación del primer epitelio de transporte del conceptus. Por lo tanto en la fisiología del embrión la etapa pre y post compactación representa el parte aguas en la formulación en los cambios de los medios de cultivo.

Transferencia embrionaria en estadio de blastocisto en pacientes de buen pronóstico menores de 35 años, experiencia del servicio

Los medios de cultivo que han representado mayor eficacia en llevar a etapa de blastocisto a los embriones son aquellos con poco volumen, que permite la producción y distribución de factores autócrinos y paracrinos embrionarios necesarios para su desarrollo, el cual simula el medio por el cual está rodeado in vivo, por lo tanto grandes volúmenes representan dilución de estos factores, entre los cuales se encuentra el Factor activador de plaquetas y factor de crecimiento insulinoide tipo II.

A diferencia del resto de las células somáticas las células embrionarias en etapa de clivaje no utilizan glucosa como fuente de energía, de hecho la adición de la misma en etapas tempranas provoca arresto en el desarrollo en etapas de clivaje, lo cual coincide con la composición del fluido en la trompa de Falopio, que en etapas oocito y clivaje alcanzando su mínima concentración y alcanzado la máxima en el fluido uterino coincidente con la etapa de blastocisto y una vez que ha alcanzado su capacidad metabólica. Las concentraciones de glucosa se vuelven más importantes una vez que el genoma del embrión ha sido activado.

La composición de aminoácidos es de gran importancia en los medios de cultivo debido a que tiene efector reguladores en el metabolismo energético, como osmolitos y buffers, de ahí que la variación en su contenido brindara mayor capacidad de formar blastocistos.

La valoración de la viabilidad embrionaria previo a la transferencia es notoriamente subjetiva, y no es la excepción en el blastocisto; la morfología ha sido el factor más comúnmente usado para la selección del embrión a transferir. Sin embargo se está en investigación 2 técnicas que trataran de predecir y cuantificar la viabilidad embrionaria.

1.- la tasa o velocidad de división o clivaje, la cual reflejaría capacidad de formar blastocistos; una división lenta generalmente se asocia a falta de formación de blastocistos y de llegar a formarse, bajas probabilidades de formación embrionaria. Siendo esta la que se utilizara en nuestra unidad.

2.- metabolismo energético por medio de métodos no invasivos, la cual dará la oportunidad de identificar los embriones más viables de una cohorte a transferir, estas se basan en la capacidad de utilización de glucosa y formación de lactato, siendo la utilización de glucosa un factor predictivo positivo y la de lactato negativo debido a la pérdida del control metabólico. Dichas técnicas aun en experimentación.

Transferencia embrionaria en estadio de blastocisto en pacientes de buen pronóstico menores de 35 años, experiencia del servicio

El cultivo y la transferencia de blastocisto no es una técnica nueva, se remonta hasta hace 2 décadas con resultados que variaron por los medio de cultivo primitivos; con el advenimiento de los medios secuenciales las probabilidades de alcanzar este estadio aumentaron y con ello se han reportados resultados más consistentes (5).

Se han publicado infinidad de estudios, de los más representativos en el 2000 Miki et al compara la transferencia en blastocisto con la transferencia en día 3, encontrando en el grupo de blastocistos, menor número de embriones transferidos (2.4 promedio), comparado con la transferencia en día 3 (4.6 promedio), la tasa de embarazo viable medido por latido cardiaco a la semana 7 fue 68% (34/50) en el grupo de blastocisto y 46% (23/50) en el día 3, la tasa de implantación él en grupo de blastocisto fue del 47% (56/120 embriones) y de 20% (46/231 embriones) en la transferencia en día 3 (6).

En el 2002 Wilson et al integra la transferencia embrionaria a todas su pacientes sometidas a fertilización in vitro incluyendo 358 ciclos en transferencia en día 3 y 494 en día 5 o blastocisto, encontrando un aumento en el embarazo clínico y a término en las pacientes menores de 35 años transferidas en día 5, reducción del embarazo de alto orden fetal con la disminución de embriones transferidos de 2 en día 5 a 2.7 en día 3; sin embargo la tasa de embarazo múltiple no se redujo debido al aumento de la tasa de implantación 43% día 5 27% día 3. El 97% de las pacientes tuvo un embrión a transferir, no encontrando diferencia entre los grupos 2.8% sin embrión a transferir en transferencia día 5 y 1.3 en día 3 (7).

En 2004 Wilson et al publica su experiencia en transferencia en día 5, con embrión sin expandir (mórula) y embrión expandido (blastocisto) encontrando que 60% tenía embriones expandidos en día 5, 40% tenía un embrión no expandido transferible. Los pacientes con embrión expandido tuvieron mayores tasas de embarazo clínico y nacidos vivos que los no expandidos, así como su tasa de implantación. La tasa de perdidas fue igual en ambos grupos (8).

En el 2009 Stern et al publica una revisión para valorar la optimización del numero de blastocistos transferidos en pacientes mayores de 38 años, basados en los registros de la Sociedad Estadounidense para la Tecnología en Reproducción asistida (SART) encontrando que aumentar la transferencia a 3 blastocistos en pacientes de 40 años aumenta la tasa de recién nacidos sin aumentar la tasa de embarazo múltiple. Para paciente mayores de 41 y 42 años la tasa de embarazo con 3 embriones no aumento, no así la tasa de embarazo múltiple, la cual continuo incrementándose; el análisis multivariado mostro que la edad, la criopreservación y el uso de inyección intracitoplasmática afecta las tasas de embarazo en estos grupos de edad. Concluyendo que el numero de blastocistos

Transferencia embrionaria en estadio de blastocisto en pacientes de buen pronóstico menores de 35 años, experiencia del servicio

en mayores de 40 años debe modificarse analizando múltiples variables y no solamente la edad (9,10).

La revisión Cochrane publicada en 2009 comparando la transferencia en día 3 vs día 5 deja como resultados principales una evidencia con diferencia significativa en la tasa de recién nacido vivo entre los dos grupos, a favor de la transferencia en blastocisto (9 RCTs; OR 1.35, 95% IC 1.05 a 1.74 (Día 2/3: 29.4% versus Día 5/6: 36.0%)). Esto fue particularmente para paciente con buen pronóstico con igual número de embriones transferidos (incluyendo embrión único) y para aquellos en que la aleatorización se realizó en el día 3. La tasa de embriones congelados fue significativamente más elevada en día 2 a 3 (9 RCTs; OR 0.45, 95% IC 0.36 a 0.56). La falta de embrión a transferir fue mayor en el grupo de día 5 a 6, (6 RCTs; OR 2.85, 95% IC 1.97 a 4.11 (Día 2/3: 2.8% versus Día 5/6: 8.9%)) pero no fue significativamente diferente en paciente de buen pronóstico (9 RCTs; OR 1.50, 95% IC 0.79 a 2.84). Esta revisión provee evidencia de la diferencia significativa que existe en la tasa de embarazo, recién nacidos vivos, a favor de transferencia en blastocisto en paciente con buen pronóstico y gran número de embriones de 8 células disponibles en día 3, no habiendo diferencia en la cancelación de ciclos en este grupo de pacientes, además de ser aplicable en la transferencia de embrión único (2).

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La evaluación de los embriones, provenientes de fertilización in vitro, tiene como objetivo el seleccionar aquellos con potencial óptimo para la implantación. Esta búsqueda sigue siendo una causa de frustración aun después de dos décadas de investigación y experiencia.

Se han intentado varias estrategias para solucionar el problema de elegir el embrión correcto después de la fertilización in vitro, tratando de identificar los atributos que conducirán al nacimiento de un niño sano. La calidad de los embriones en realidad describe la capacidad o el potencial para el nacimiento de una nueva vida. El problema es ha hecho cada vez más complejo. Estudios citogenéticos han demostrado que entre un 60% y 75% de los embriones tienen anomalías cromosómicas que impiden su exitosa implantación (3).

La transferencia embrionaria en día 5 ha demostrado aumento en tasas de embarazo e implantación en pacientes seleccionadas, además de demostrar mismo resultados cuando se integra la estrategia para todas las pacientes, con una concomitante reducción del número de embriones transferidos en comparación con transferencia en día 2 a 3. Esto ha eliminado casi por completo el embarazo de alto orden fetal sin comprometer la oportunidad de alcanzar un embarazo por la paciente. Utilizando medios secuenciales y extendiendo el cultivo de embriones hasta blastocisto, permite la selección de aquellos embriones con mayor potencial de implantación (2).

¿ Es la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto (día 5 desarrollo embrionario) una estrategia viable y eficiente en nuestro servicio para mejorar la tasa de embarazo en pacientes con buen pronóstico, menores de 35 años con 3 o más embriones de buena calidad al día 3 de desarrollo en nuestro hospital?

JUSTIFICACIÓN

Aumentar la tasa de embarazo en nuestro programa permitirá la optimización de recursos y la posibilidad de embarazo a mayor número de pacientes.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Valorar la viabilidad y utilidad de la transferencia embrionaria en día 5, reportando la experiencia inicial del servicio.

OBJETIVO ESPECÍFICO:

- Comparar tasas de embarazo con transferencia embrionaria en día 5 vs día 2 a 3.
- Comparar tasas de embarazo múltiple entre ambos grupos
- Comparar el número de embriones transferidos entre ambos grupos
- Tasa de cancelación de transferencia embrionaria

VI. MATERIAL Y METODOS

Revisión de casos. Estudio de cohortes, observacional, comparativo, concurrente, homodémico, retroactivo

Se incluyeron todas las pacientes menores de 35 años, con 3 o más embriones de buena calidad (1+, 2+) al día 3 de cultivo embrionario independientemente del esquema de estimulación ovárica, en el periodo comprendido entre enero 2006 a julio 2010 pertenecientes al servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, México D.F.

El cultivo de embriones hasta el día 3 se llevó a cabo con medio de cultivo Vitrolife G1.5 plus. La prolongación del cultivo embrionario del día 3 al 5 se llevó a cabo con medio de cultivo secuencial Vitrolife G 2.5plus

Se formaron 2 grupos de comparación de acuerdo al día de transferencia:

- 1.- Transferencia embrionaria temprana día 2 a 3
- 2.- Transferencia embrionaria en estadio de blastocisto día 5

La calidad de los embriones fue determinada por la valoración morfológica realizada el día 3 de cultivo.

Se establecieron las siguientes variables de comparación:

- Edad de las pacientes
- Tasa de embarazo por transferencia
- Tasa de implantación
- Tasa de cancelación de ciclo

Dichos resultados se expresaron tasa de embarazos, tasa embarazo múltiple, las variables cuantitativas se expresaron en medias. Se compararon con diferencia de medias para variables cuantitativas y x² para variables cualitativas, estableciendo significancia estadística con $p < .05$

VII. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes del servicio de Reproducción Humana del CMN 20 de Noviembre del ISSTE encontrándose un total de 364 ciclos de enero del 2006 hasta 31 de julio del 2010 de los cuales 64 ciclo de fueron en pacientes de 35 años o menos con 3 o más embriones de buena calidad al día 2 o 3 de transferencia, que representa 17% del total de los ciclos realizados por la unidad.

Se incluyeron en el estudio un total de 64 pacientes en el grupo de transferencia temprana y 9 en el grupo de transferencia en estado de blastocisto. La edad promedio del 31.9 ± 2.5 años en el grupo de transferencia temprana y 31.8 ± 2.5 en el grupo de transferencia en blastocisto (Fig. 1);

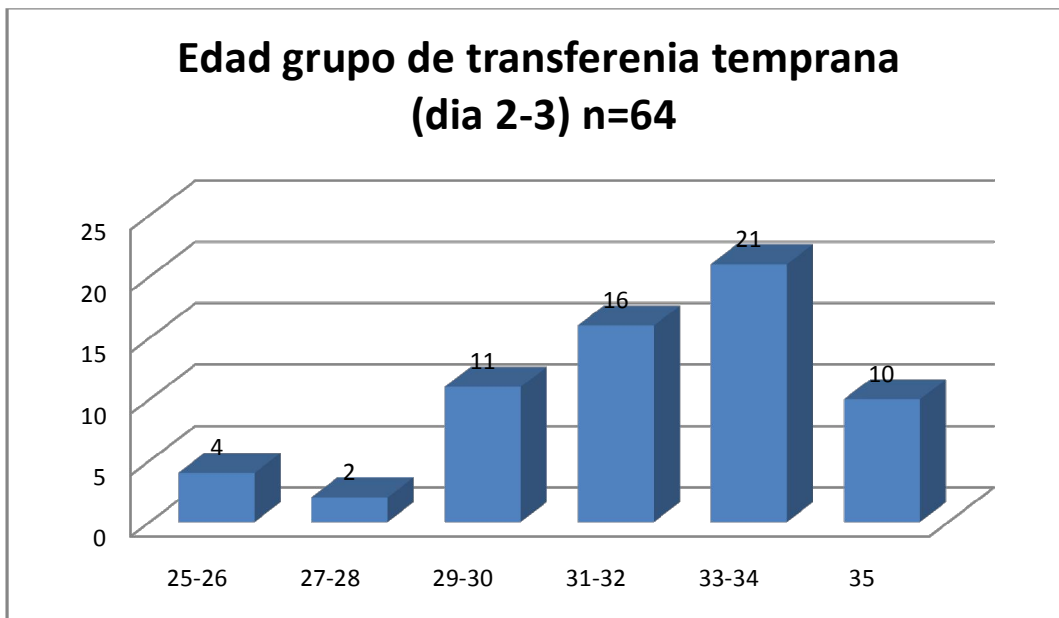


Figura 1.

Transferencia embrionaria en estadio de blastocisto en pacientes de buen pronóstico menores de 35 años, experiencia del servicio

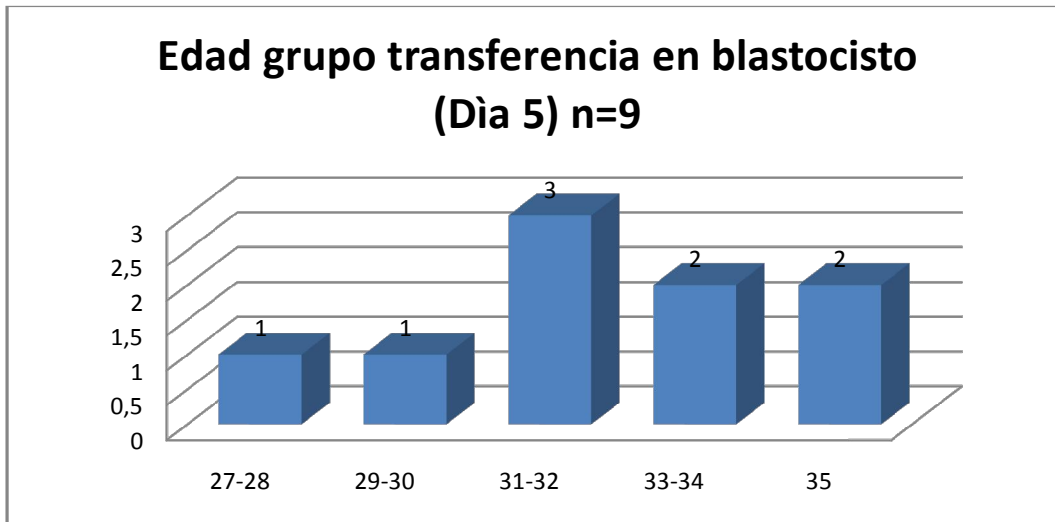


Figura 2

El número de embriones de buena calidad (1+ y 2+) disponibles el día de la transferencia en el grupo de transferencia temprana fue de 5.5 ± 3.8 así como 7.8 ± 3.9 en el grupo de blastocisto al día 3 de cultivo donde se decidió extender dicho cultivo.

La tasa de embarazo con transferencia temprana fue de 37.5% (n=24) y 77% (n=7) en el grupo de blastocisto (Fig.3). La transferencia en estadio de blastocisto tuvo un RR 2.07 95% IC (1.29-3.3) para embarazo, así como un número necesario a tratar de 2.5.

Transferencia embrionaria en estado de blastocisto en pacientes de buen pronostico menores de 35 años, experiencia del servicio

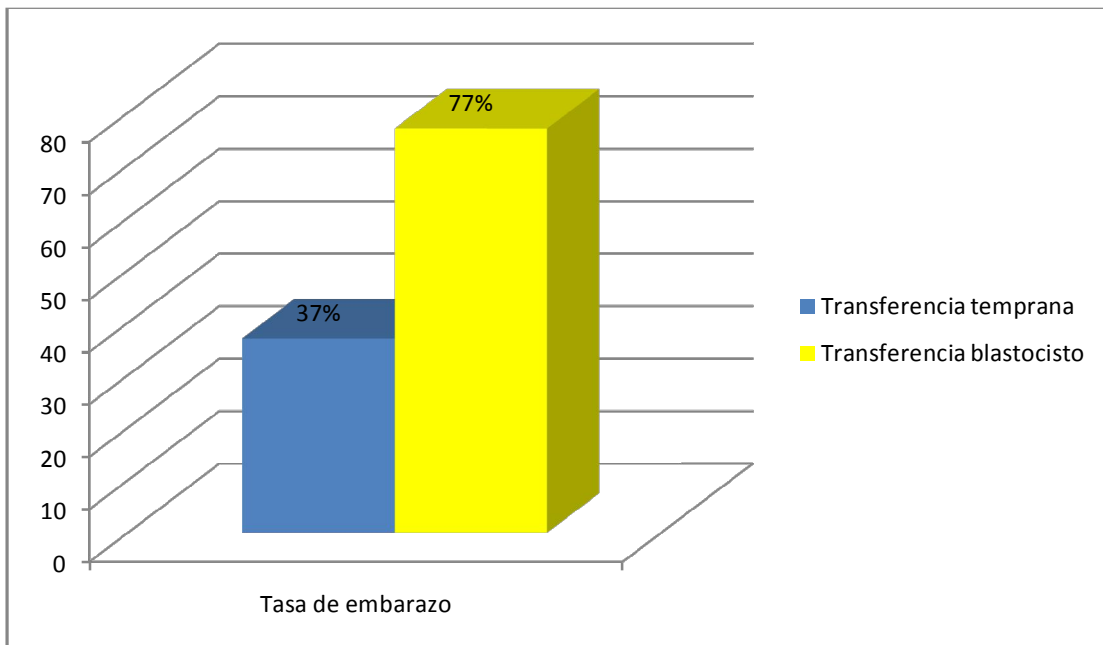


Figura 3

Se transfirieron un total de 241 embriones en el grupo de transferencia temprana, $3.76 \pm .92$ por transferencia con una tasa de implantacion de 14.1% (n=34) y 18 embriones en el grupo de transferencia en blastocisto, 2 ± 0 embriones por transferencia con una tasa de implatacion de 38.8% (n=7). Ver Fig.4.

Transferencia embrionaria en estado de blastocisto en pacientes de buen pronóstico menores de 35 años, experiencia del servicio

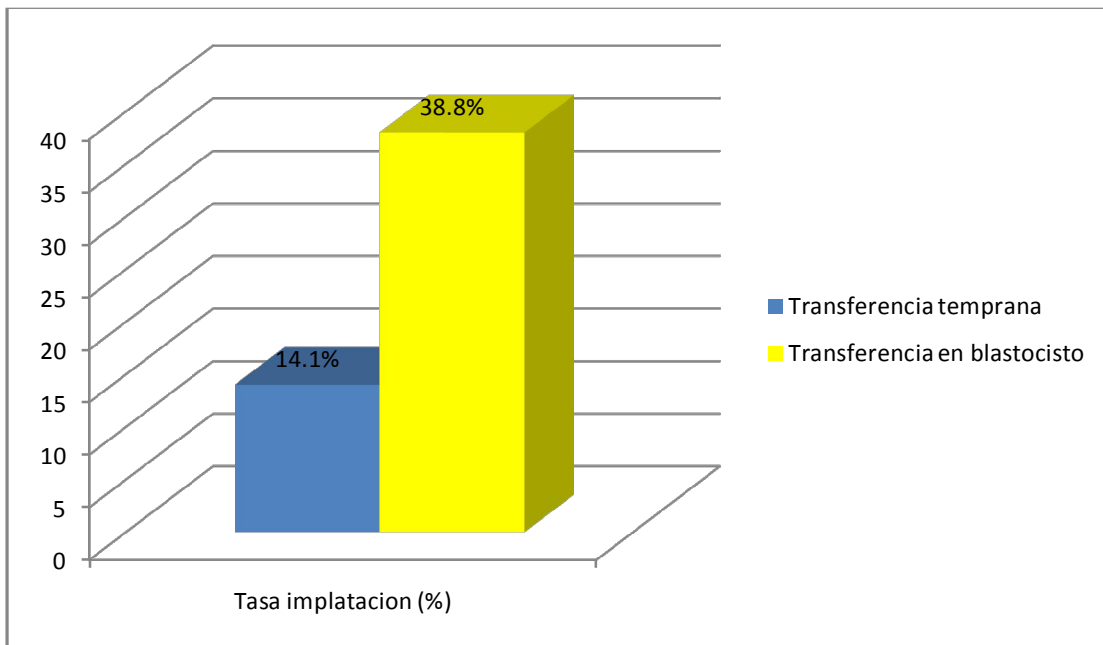


Figura 4

Finalmente la tasa de embarazo gemelar en el grupo de transferencia temprana se encontró del 33% mientras que en el grupo de blastocisto no se encontró embarazo gemelar alguno.

La comparación de ambos grupos y el valor de p se muestran en la tabla 1.

Transferencia embrionaria en estadio de blastocisto en pacientes de buen pronóstico menores de 35 años, experiencia del servicio

Tabla 1	Transferencia embrionaria Temprana (día 2-3) n=64	Transferencia embrionaria en blastocisto (día 5) n=9	Valor de p
Edad	31.9 ± 2.5	31.8 ± 2.5	0.89
Número de embriones buena calidad día 2-3	Total 5.5 ± 3.8	Día 3 7.8 ± 3.9	0.8138
Tasa de embarazo por transferencia	37.5% (n24)	77% (n7)	. 0.015
Número de embriones transferidos	3.76 ± .92 (n241)	2 (n18)	<0.0000001
Tasa de implantación	14.1% (n241)	38.8% (n18)	<0.0000001
Tasa de embarazo múltiple	33% (n8)	0% (n0)	. 0.046

VIII. DISCUSION

La transferencia embrionaria en blastocisto ha reportado tasas hasta del 60% a nivel internacional, con una mejoría franca respecto a la transferencia en día 2 o 3 (3). Una revisión de Cochrane reporta una tasa de embarazo de 36% en pacientes transferidas en día 5 vs 29.4% en día 3 en mujeres menores de 35 años (2), tal diferencia no fue significativa en pacientes mayores. Esta diferencia en la tasa de embarazo está dada por la prolongación del cultivo embrionario que representa un mecanismo de selección natural, en donde solo aquellos embriones que logran activar sus mecanismos metabólicos energéticos serán capaces de alcanzar dicho estadio (4,5), además de sincronizar la transferencia embrionaria con la ventana de implantación endometrial que se da por 12 horas durante el 5° día postovulación, día en que se realiza la transferencia embrionaria a cavidad endometrial (7). La prolongación del cultivo no es tarea fácil, ya que se requiere de una buena calidad en el laboratorio y medios de cultivos especiales que cubran los requerimientos metabólicos de las blastómeras (4).

La prevalencia en nuestro hospital de infertilidad en pacientes menores de 35 años es del 45%; de este grupo, las pacientes con más de 3 embriones de buena calidad el día de la transferencia representan el 39%, en esta población se encuentran las mayores tasas de embarazo. Independientemente del factor de infertilidad y del esquema de estimulación utilizado, el contar con buen número de embriones de buena calidad al día de la transferencia se considera una estimulación y respuesta ovárica exitosa.

En esta revisión se encontraron 9 pacientes con transferencia en día 5, se compararon con 64 del grupo con transferencia en 2-3 días; la edad promedio de las pacientes en ambos grupos fue 31.9 ± 2.5 años en grupo de estudio vs 31.8 ± 2.5 en grupo control, sin diferencia estadística entre ambos.

El número de embriones de buena calidad disponible al día 3 en el grupo de blastocisto fue de 7.8 ± 3.9 vs 5.5 ± 3.8 en el grupo de transferencia día 2 a 3, sin una diferencia estadística entre ambos. No se canceló ningún ciclo por falta de desarrollo de embriones en el día 5. Cuando se encontraron más de 3 embriones de buena calidad en el día tres y se decidió prolongar el cultivo a día 5 se tuvo la capacidad y efectividad de prolongar exitosamente el cultivo de embriones sin arriesgar la cancelación de la transferencia.

Transferencia embrionaria en estadio de blastocisto en pacientes de buen pronóstico menores de 35 años, experiencia del servicio

La tasa de embarazo por transferencia fue de 77% en el grupo blastocisto vs 37.5% del grupo de transferencia temprana, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Además de un NNT de 2,5 para obtener un embarazo. Si bien ambas tasas difieren sustancialmente a las reportadas a nivel internacional (2), se mantiene la tendencia hacia mayor número de embarazos cuando se transfiere en día 5.

El número de embriones transferidos en el grupo blastocisto se estableció en 2, como es realizado a nivel internacional, mientras que en el grupo de día 2 -3, el número de embriones transferidos fue de $3.72 \pm .92$ encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre ambos. Se encontró una reducción en el número de embriones a transferidos en el grupo de blastocisto sin afectar la tasa de embarazo, con una disminución importante de embarazos múltiples, principalmente la posibilidad de alto orden fetal. En el grupo de blastocisto no se presentó ningún embarazo múltiple. En el grupo de transferencia día 2-3 la incidencia fue de 33 %. (8/24) con una diferencia significativa entre ambos.

Este último resultado va de la mano con la tasa de implantación de los embriones transferidos en ambos grupos 14.1% en el grupo control vs 38.8% en el grupo de estudio con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

IX. CONCLUSIONES

- 1.- La transferencia embrionaria en estadio de blastocisto aumenta significativamente la tasa de embarazo en pacientes menores de 35 años con 3 o más embriones de buena calidad al día 3 de cultivo.**

- 2.- La prolongación de cultivo embrionario a día 5 no se asocio con cancelación del ciclo por falta de embrión a transferir.**

- 3.- Se puede reducir a 2 el número de embriones a transferir en el día 5 (blastocisto), sin repercusión en la tasa de embarazo.**

- 4.- La tasa de embarazo múltiple se reduce significativamente con la transferencia de dos embriones.**

X. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Speroff. Clinical endocrinology and infertility. Lippincott Williams & Wilkins. 7th Edition 2005.
- 2.- Blake D. Cleavage state versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. Cochrane Systematic Review 2009.
- 3.- Wilson, Michael. Transfer of blastocyst and morulae on day 5. Fertil Steril 2004;82:327-33.
- 4.- Elder Kay. Como elegir el mejor embrión para transferir: hacia la transferencia de un embrión único. Reproducción Humana 2004:39-44.
- 5.- Gardner, David. Culture and selection of viable blastocyst: a feasible proposition for human IVF?. Human Reprod Update 1997; 3(4): 367-82.
- 6.- Amin A. Comparison of blastocyst transfer with day 3 transfer in similar patient populations. Fertil Steril 2000;73(1):126-29.
- 7.- Wilson, Michael. Integration of blastocyst transfer for all patients. Fertil Steril 2002; 77(4): 693-705.
- 8.- Judy E. Stern. Optimizing the number of blastocyst stage embryos to transfer on day 5 or 6 in women 38 years and older: a Society for Assisted Reproductive Technology database study. Fertil Steril 2009;91:157-66.
- 9.- Borut Kovacic. Clinical outcome of day 2 versus day 5 transfer in cycles with one or two developed embryos. Fertil Steril 2002;77:529-36.
- 10.- A.I.Smith. Blastocyst culture in human IVF: The final destination or a stop along the way?. Theriongenology 2002;57:97-107.