

Transferencia embrionaria: un paso crítico en reproducción asistida

■ Dr. Alberto Kably,¹ Dr. Ernesto Castelazo,¹ Dr. David Vaca,¹ Dr. Gerardo Barroso¹

■ RESUMEN

El advenimiento de nuevas técnicas y procedimientos relacionados con el desarrollo embrionario, y su evento final, la transferencia embrionaria; han incrementado en forma significativa el número de embarazos obtenidos a través de las diferentes técnicas de reproducción asistida. La transferencia embrionaria es probablemente la parte final y decisiva dentro de los programas de fertilización *in vitro*, en donde el éxito estará determinado por la dificultad técnica y las características inherentes al procedimiento.

La estandarización y aplicación de las técnicas actuales en el proceso de transferencia embrionaria permitirá a corto plazo incrementar, las tasas tanto de embarazo como de implantación en los diferentes centros reproductivos.

(Kably A. *et al.* Transferencia embrionaria: un paso crítico en reproducción asistida. *Ginec Obst Mex* 2001; 69: 118).

■ ABSTRACT

The advances and development of new procedures and techniques related to embryo development, and its final outcome, the embryo transfer; have increased significantly the pregnancy rate

through this reproductive assisted technique. The embryo transfer is probably the last part in in-vitro fertilization programs and the success should be determined through the technical approach and procedure's characteristics. The use and standarization of the current techniques during the embryo transfer process allow increasing the success in pregnancy and implantation rates in a short period of time in the current Assisted Reproduction Programs.

(Kably A. *et al.* Embryos tranfer: A critical step in assisted reproduction. *Ginec Obst Mex* 2001; 69: 118).

La transferencia embrionaria (TE) ha sido desde el inicio de los programas de reproducción asistida un proceso de continuidad, definido como un evento final y controlado. Aunque en la teoría nunca fue observado como proceso determinante ni de relevancia para el éxito o fracaso, lo que ya se evidencia es el número de publicaciones que con respecto a este paso técnico existe.

En los últimos años se han venido estudiando una serie de factores y variables alrededor de este proceso, desde el tipo de procedimiento a realizarse (FIVTE, GIFT,

ZIFT, TET, etc), tipo de catéter,¹ el uso de antibioticoterapia profiláctica,² la aplicación de técnicas ultrasonográficas,³ transferencia secuencial múltiple,⁴ hasta los fenómenos biofísicos involucrados en la formación de ondas en movimiento endometrial al nivel de la zona de contracción,⁵ y en forma alterna el incremento en las tasas de embarazo ectópico,⁶ y más recientemente, la preparación del canal cervical para disminuir el efecto deletéreo de los componentes intracervicales en el momento de la transferencia hacia la cavidad uterina.⁷

■ FIVTE VS GIFT, ZIFT, TET

El uso y aplicación de los procedimientos laparoscópicos involucrados en reproducción asistida, y la utilización de nuevos métodos como es la transferencia intratubaria de gametos (GIFT), transferencia intratubaria de preembriónes en estado de cigoto (ZIFT) o en estados de desarrollo embrionario posterior (cuatro a ocho células) (TET) ha venido a dar una nueva variante para el éxito en los programas actuales.

Es controvertido el beneficio de la transferencia intrauterina comparado con la transferencia intratubaria, sin embargo, es de mencionarse algunas ventajas

¹Centro Especializado Para la Atención de la Mujer, Hospital Ángeles de las Lomas

de la transferencia intratubaria de gametos sobre la técnica intracervical: 1) El desarrollo embrionario en un microambiente tubario propicio en ausencia de sustancias deletéreas que se puedan encontrar en los medios de cultivo *in vitro*, especialmente cuando las condiciones del laboratorio no son las óptimas, 2) el transporte intratubario fisiológico hacia la cavidad uterina, 3) evitar el trauma endometrial y 4) disminuir la posibilidad de expulsión embrionaria inmediatamente posterior a la transferencia.⁸

Del mismo modo, la utilización de ZIFT y TET como una condición fisiológica en la duplicación embrionaria a nivel tubario ha sido mencionada como más exitosa cuando se compara con FIVTE y GIFT.^{9,10}

A pesar de los datos obtenidos a través de múltiples estudios multicéntricos, distribuidos al azar, que han tratado de comparar el efecto benéfico de cada una de estas técnicas entre sí, no han demostrado diferencias significativas entre resultados que pudieran ser preferenciales para alguna de estas técnicas en específico.¹¹⁻¹⁴

Por otro lado, el costo-beneficio, y el incremento en la morbilidad que involucra la utilización de los procedimientos laparoscópicos es una limitante para su aplicación.

Tipos de catéter

La selección y uso específico de catéter para llevar a cabo el proceso a cabo de transferencia embrionaria, es uno de los factores más importantes de éxito, que va a estar determinado por la facilidad de acceso que éste represente durante su uso, y que deberá proveer un efecto atraumático al pasar a

través del canal endocervical. Aproximadamente 60% de las pacientes presenta una variación uterina (anatómicamente normal) en anteversoflexión, 25% en posición media y hasta 15% en retroversoflexión, por lo cual es importante considerar este tipo de variaciones previas a la utilización del catéter.

En términos generales podemos hablar de dos tipos de catéteres en la transferencia embrionaria 1) catéteres rígidos de los cuales los más representativos son el Tefcat, Tom Cat, o el Norfolk y, 2) catéteres suaves como lo son el Frydman, Edward-Wallace o Cook. Estos últimos han recibido en fechas recientes gran atención, debido al efecto determinante sobre las tasas de embarazo e implantación.¹⁵

La variación en las tasas de embarazo cuando se compara el uso de catéteres suaves y rígidos ha sido demostrada ampliamente 36 y 17% ($p < 0.0005$) respectivamente.¹ El efecto de maleabilidad y adaptabilidad al canal endocervical de los catéteres suaves provee un efecto atraumático en el microambiente al cual son expuestos los embriones durante su colocación final en la cavidad uterina.

Ultrasonografía

La aplicación de las técnicas ultrasonográficas ha llegado a ser parte esencial en el manejo de las parejas que cursan con esterilidad. El uso del ultrasonido asociado a las técnicas laparoscópicas (GIFT; ZIFT; etc.) con guía transcervical ultrasonográfica, fue utilizado con el objeto de disminuir los costos de los procedimientos laparoscópico, y obtener una vía más fácil de acceso, sin embargo, no mostraron beneficio real durante su aplicación.

A fechas recientes se ha observado que la posición y los movimientos de desplazamiento del catéter de transferencia a través del canal cervical y dentro de la cavidad uterina se encuentran asociados a un efecto subendometrial y actividad miometral durante el procedimiento.²

En un estudio realizado en la Universidad de Columbia, se incluyeron 137 pacientes, observándose un incremento significativamente mayor en las tasas de embarazo e implantación con la utilización de guía ultrasonográfica durante la transferencia embrionaria [28.8 vs 18.4% y 63.1 vs 36.1% respectivamente ($p < 0.05$)], con respecto al grupo control.¹⁶

Como se mencionó anteriormente la asociación de técnicas ultrasonográficas y tipos específicos de catéter han mostrado una correlación positiva con la presencia de embarazo.¹

Zona endometrial de actividad uterina

Las ondas de desplazamiento miometral han mostrado tener una relevancia en la fecundabilidad durante el ciclo ovárico espontáneo,¹⁷ al mismo tiempo, se ha sugerido que la presencia de estos movimientos endometriales están relacionados con el transporte espermático.¹⁸ Existe evidencia que el incremento en la contractilidad uterina el día de la transferencia se encuentra asociado con una disminución en las tasas de embarazo.⁵ Por otro lado, la secreción de oxitocina se ve incrementada por la manipulación cervical en pacientes con transferencias difíciles.¹⁹

La transferencia embrionaria a nivel del área media fúndica ha mostrado un efecto favorable so-

bre las tasas de embarazo, ya que no promueve la estimulación a nivel de la zona de contractilidad.^{20,21}

Antibioticoterapia profiláctica

La administración rutinaria de antibióticos en forma profiláctica durante la captura ovular se ha empezado a hacer rutinario en diversos centros reproductivos, mostrando una disminución aproximada de 78.4% en los cultivos microbiológicos realizados en puntas de catéteres 48 horas posteriores al procedimiento. Por ende, las tasas de embarazo e implantación se ven reducidos significativamente en aquellas pacientes en donde muestran cultivos positivos con respecto a las pacientes con manejo antibiótico profiláctico [9.3 vs 21.5% ($p < 0.001$); 18.7 vs 41.3% ($p < 0.01$)].²

Por otro lado, el efecto traumático y la presencia de sangre en el catéter de transferencia pudieran ejercer un efecto nocivo sobre el microambiente de desarrollo endometrial.²²

Transferencia secuencial múltiple

En la mayoría de las veces, la transferencia embrionaria se realiza fácil y en condiciones óptimas, sin embargo, en algunas otras, el procedimiento se vuelve difícil de llevar a cabo, requiriendo un incremento en la manipulación uterina y/o cervical, la necesidad de pinzar el cuello cervical, con o sin dilatación cervical y que en muchas de las ocasiones es acompañado de trauma, lo que dificulta la colocación de éste en un primer intento.

Por otro lado, la retención de los embriones dentro del catéter de transferencia requieren de varios intentos durante este procedimiento, que de alguna forma,

afectan los resultados esperados. La retención embrionaria puede ser manejada en tres formas diferentes: 1) congelando los embriones y transfiriéndolos en un ciclo subsecuente 2) realizando la transferencia al siguiente día y 3) haciendo una transferencia embrionaria secuencial. Esta última ha mostrado una tasa de embarazo similar comparado con aquellos con transferencia única.⁴

Preparación del canal cervical

El manejo y manipulación del canal endocervical previo a la transferencia se ha venido convirtiendo en una situación controversial a fechas recientes, la aspiración del moco cervical, el uso de soluciones isoosmóticas y la manipulación mecánica endocervical para el retiro de *detritus* han tratado de mostrar un efecto benéfico en este procedimiento.²³

Sin embargo, con la manipulación y aplicación de este tipo de procedimientos son varios los cuestionamientos que surgen al respecto 1) ¿Cuál es la seguridad de estos procedimientos para que no comprometan el paso de sustancias nocivas a través de orificio cervical interno (OCI)? y 2) ¿qué tanto se involucra el microambiente embrionario al estar en contacto con este tipo de sustancias? Bajo esta inquietud desarrollamos un modelo de estudio prospectivo en úteros obtenidos por histerectomía en donde el canal cervical fue preparado y lavado utilizando medio de contraste para su evaluación ulterior, y en donde pudimos observar que la preparación cervical no presenta un efecto deletéreo durante su aplicación respetando en la mayoría de las ocasiones los límites cervicales a la cavidad endometrial.⁷

Embarazo ectópico

Se ha tratado de demostrar un incremento en la presentación de embarazo ectópico relacionado con el proceso de transferencia cervical, sin embargo, esto no ha sido concluyente, pero si se ha asociado en la mayoría de las ocasiones a transferencias embrionarias difíciles con historia de daño tubario y en pacientes con embarazos ectópicos previos.²⁴

■ DISCUSIÓN

El mejor conocimiento de los fenómenos involucrados durante la transferencia embrionaria pone de manifiesto la importancia que ésta ha ganado en la actualidad; por otro lado, la manipulación de cada una de las variables involucradas durante su realización son factores determinantes de éxito dentro de los programas de reproducción asistida y por lo cual deben ser considerados en forma particular e independiente.

Cada una de las partes implicadas en el proceso de fertilización y desarrollo embrionario previos a la transferencia embrionaria, ha puesto de manifiesto su alto valor representativo durante su desarrollo para el éxito o fracaso en su aplicación. De la misma manera, con el objeto de incrementar el número de embarazos, el proceso de transferencia ha captado la atención en el desarrollo de cada una de sus partes.

Clásicamente, el manejo de múltiples variables involucradas a lo largo de los programas reproductivos ha estado manifiesto en forma preponderante, como lo es: la edad de la paciente, número y calidad de embriones transferidos, etc; los cuales, han sido ligados directamente al resultado final reproductivo.

El planteamiento en forma conjunta de todas estas pequeñas variables que han sido consideradas a través de esta revisión, y su buen desarrollo paso a paso, en el que probablemente sea la determinate final mas importante en estos procesos reproductivos, nos dará en forma definitiva un efecto satisfactorio en el campo de la esterilidad. ■

■ REFERENCIAS

1. Wood EG, Batzer F, Go K, Gutmann J, Corson S. Ultrasound-guide soft catheter embryo transfers will improve pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15: 107-112.
2. Egbase P, Udo E, Al-Sharhan M, Grudzinskas J. Prophylactic antibiotics and endocervical microbial inoculation of the endometrium at embryo transfer. *Lancet* 1999; 21: 651-52.
3. Woolcott R and Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guide embryo transfer. *Hum Reprod* 1997; 12: 963-66.
4. Tur-Kaspa I, Yuval Y, Bider D, Levron J, Shulman A, Dor Jehoshua. Difficult or repeated sequential embryo transfers do not adversely affect in-vitro fertilization pregnancy rates or outcome. *Hum Reprod* 1998; 13: 2452-55.
5. Fachin R, Righini C, Olivennes F, Frydman R. Uterine contractions as visualized by ultrasound after pregnancy rates in IVF and embryo transfer. *Hum Reprod* 1997; 12: 33-34.
6. Yovich J, Turner S, Murphy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancies in vitro fertilization. *Fertil Steril* 44; 318-321.
7. Kably A, Karschmer S, Grosso J, Barroso G. Lavado transcervical y transferencia embrionaria: Estudio prospectivo y observacional en úteros extraídos por histerectomía. *Ginecol Obst Mex* (in press).
8. Asch R, Balmaceda J, Ellsworth L, Wong P. Gamete intrafallopian transfer (GIFT): anew treatment for infertility. *Int J Fertil* 1985; 30: 41.
9. Devroey P, Camus M, Godoy H, Stassen C, Tournaye H, Van Sterteghem A. Currency results of GIFT and ZIFT. *Rev Prat* 1990; 40: 2703-5.
10. Palermo G, Devroey P, Camus M, De Grawe E, Khan I, Staessen C, Wisanto A, Van Steirteghem A. Zygote intrafallopian transfer as an alternative treatment for male infertility. *Hum Reprod* 1989; 4: 412-15.
11. Leeton J, Roger P, Caro C, Healy D, Yates C. A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer (GIFT) and in vitro fertilization and embryo transfer in the management of idiopathic and male infertility. *Fertile Steril* 1987; 48: 605-07.
12. Tanbo T, Dale P, Abyholm T. Assisted fertilization in infertile women with patent fallopian tube. A comparison of in-vitro fertile, gamete intra-fallopian transfer and tubal embryo stage transfer. *Hum Reprod* 1990; 5: 266-70.
13. Yovich J, Matson P. The influence of infertility etiology on the outcome of IVF-ET and GIFT treatments. *Int J Fertil* 1990; 35: 26-33.
14. Abyholm T, Tanbo T. GIFT, ZIFT and related techniques. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5: 615-22.
15. Mayer J, Nehchiri F, Jones E, Weedon V, Kalin H, Lazendorf S, Oehninger C, Toner J, Muasher S. Prospective randomized analysis of the impact of two different transfer catheters on clinical pregnancy rates. ASRM-CFAS annual meeting 1999. *Fertil Steril* (Abstracts) P-173; 72: S114.
16. Lindheim S, Cohen M, Sauer M. Ultrasound guided embryo transfer significantly improves pregnancy rates in women undergoing oocyte donation. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66: 281-84.