

Fertilidad

Enfoques Terapéuticos en Reproducción

Asociación entre los Niveles de Progesterona y Estrógeno y la Tasa de Nacidos Vivos luego de Transferencias de Embriones Congelados por Ciclo Artificial

Relación entre los Niveles Endógenos de LH Previo a la Administración de Progesterona y la Tasa de Nacidos Vivos durante la Transferencia de Blastocistos Congelados

Utilización de un Algoritmo de Inteligencia Artificial en la Selección de Blastocistos con Alto Potencial de Implantación

Selección del Embrión para Predecir Nacidos Vivos Utilizando Inteligencia Artificial durante la Fecundación *In Vitro*

Optimización del Protocolo de Transferencia a Partir de Embriones Congelados

Desafíos y Necesidades Educativas de los Profesionales de la Salud que Utilizan Tecnologías de Reproducción Asistida

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca

Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Levi, Antonio Lorusso, Javier

Lettersberger, Olindo Martinot, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz,

Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

Comité de Expertos en Obstetricia y Ginecología (OyG)

Lorenzo Abad Martínez, Carlos Abel, José Acosta, Vardeli Alves de Moraes, Francisco Arcia Romero, Vicente Renato Bagnoli, Carlos Barbosa Montenegro, Pedro Barri Ragué, José de Barros Leal, Susana Bassol Mayagoitia, Paulo Belfort, Edgardo Bernardello, Rodolfo Bértola, Roberto Bocanera, Ronald Bossemeyer, Manuel Calbis Pascual, Luiz Camano, Aroldo Fernando Camarco, José Camarena, Thelma Canto de Cetina, Angel Carranza, José Carrera Maciá, Florencio Casavilla, Francisco Chagas Oliveira, Sonia María Coelho, Rafael Comino, Enrique Coppolillo, Elsimar Coutinho, Pedro Daguere, Ana María Di Costanzo, Gian Carlo Di

Renzo, Jorge Dionisi, Néstor O. Dron, Enzo Dueñas, Roberto Julio Elizalde, Manuel Escudero Fernández, Marco Fábio Prata Lima, Ernesto Fabrè González, Anibal Faúndes, Mirta Fernández, Luiz Ferraz de Sampaio Júnior, Cícero Ferreira Fernandes, David Fusaro, Francisco E. Gago, Jaime de la Garza, Francisco González Gómez, Antonio González González, Jesús González Merlo, Jorge Gori, Hans Wolfgang Halbe, Mónica Graciela Heredia, José Hernández García, José Hernández Martínez, Gerardo Hernández Muñoz, Ada Beatriz Husulak, Javier Iglesias Guiu, Javier Inglesi, Carlos Jakob, Graciela Keklikian, Eduardo Lane, Enrique H. R.

Lastreto, Carlos Lavarello, Baltazar Lema, Marcelo Lemgruber, Leo Lencioni, Antonio Lorusso, Guillermo Lovazzano, Laurival de Luca, João Bosco Machado da Silveira, José María de Magalhaes Neto, Clelia H. Magaril, Daniel Mailand, Joao Carlos Mantese, Maribel Martínez Díaz, José María Méndez Ribas, Javier Moleón Alegre, Rosana E. Molina, Marta Murga, Teresita Emilia Muscin, José Antonio Nascimeto Filho, J. Navarro Clemente, Bussamãra Neme, Alejandro Novo Domínguez, Silvia Oizerovich, Carlos Ortega Soler, María Celeste Osorio Wender, Sérgio Pereira da Cunha, Rosires Pereira de Andrade, Bautista Pérez

Ballester, Patricia Perfumo, Suzana Pessini, Rafael Pine-da Araken Irere Pinto, Joao Pinto e Silva, Ernesto Plata Rueda, Miguel Prats Esteve, Edgardo Daniel Rolla, Alberto Roseto, Antonio Rubino de Azevedo, Maurício M. Sabino de Freitas, Antonio Salomao, Carlos Salvatore, Juan San Román Terán, Carlos Sánchez Basurto, José Savino Trezza, Graciela Scagliotti, Jorge Souen, Gustavo de Souza, Giuseppe Sperotto, Gerardo Strada Sáenz, Estela Pozzo Usandivaras de Cima, José Usandizaga, Segundo Valdano, J. Vanrell Díaz, Luiz Carlos Viana, Roberto Votta, Silvina Witis, Marcelo Zugaib.

Fuentes científicas (OyG)

Acta Ginecológica
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica
Actualización Gineco Obstétrica
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC)
American Family Physician
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Clinical Pathology
American Journal of Medicine
American Journal of Obstetrics and Gynecology
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
ANZJOG
Archives of Family Medicine
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Archives of Pediatric & Adolescent Medicine
Arquivos da Maternidade Dr. Alfredo Costa Artemis
Arthritis and Rheumatism
Arzneimittel Forschung (Drug Research)
Atherosclerosis
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology
BMJ
Brazilian Journal of Infectious Diseases
British Medical Journal of Obstetrics and Gynaecology (ex-BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology)
Bulletin du Cancer
Bulletin of the World Health Organization
Calcified Tissue International
Canadian Medical Association Journal
Cancer
Cancer Causes and Control
Chinese Medical Journal
Climatic
Clinical Endocrinology
Clinical Infectious Diseases
Clinical Nutrition
Clinical Oncology
Clinical Therapeutics
Contemporary Obstetrics and Gynecology

Contraception
Critical Care Medicine
Current Obstetrics & Gynaecology Current Therapeutic Research
Current Women's Health Reports
Diabetes Care
Drug Safety
Drugs
Endocrine Reviews
European Journal of Clinical Nutrition
European Journal of Contraception and Reproductive Health Care
European Journal of Endocrinology
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
European Urology
Fertility and Sterility
Geriatrics
Gynaecology Forum
Gynecologic and Obstetric Investigation
Gynecologic Oncology
Gynecological Endocrinology
Hormone Research
Hospital Practice
Human Reproduction
Hypertension
Hypertension in Pregnancy
Infectious Diseases in Clinical Practice
International Journal of Cancer
International Journal of Epidemiology
International Journal of Fertility
International Journal of Gynecological Cancer
International Journal of Gynecological Pathology
International Journal of Obstetric Anesthesia
International Journal of Urogynecology and Pelvic Floor Dysfunction
International Urogynecology Journal
JAMA
Journal of Bone and Mineral Research
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Journal of Clinical Oncology

Journal of Endocrinology
Journal of Family Planning and Reproductive Health Care
Journal of Formosan Medical Association
Journal of Human Hypertension
Journal of Infectious Diseases
Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
Journal of Medical Ultrasound
Journal of Nutrition
Journal of Obstetrics and Gynaecology
Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing
Journal of Pediatric Nursing
Journal of Perinatal Medicine
Journal of Perinatology
Journal of Reproductive Medicine
Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists
Journal of the American Board of Family Practice
Journal of the Society for Gynecologic Investigation
Journal of Ultrasound in Medicine
Journal of Urology
Journal of Women's Health
Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Maturitas
Mayo Clinic Proceedings
Médecine et Hygiène
Medicina Clínica
Medicina-Buenos Aires
Menopausal Medicine
Menopause
New England Journal of Medicine
New Zealand Medical Journal
Nutrition
Obstetrical and Gynecological Survey
Obstetricia y Ginecología Latino-Americana
Obstetrics & Gynecology
Obstetrics and Gynecology Clinics of North

America
Osteoporosis International
Pediatrics
Perspectives on Sexual and Reproductive Health
Pharmacotherapy
Placenta
Plastic and Reconstructive Surgery
Postgraduate Medicine
Prenatal Diagnosis
Public Health
QJM
Radiotherapy and Oncology
Reproduction
Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia
Revista Colombiana de Menopausia
Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia
Revista Cubana de Higiene y Epidemiología
Revista de Colposcopia
Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Revista Ginecología y Obstetricia de México
Revista Panamericana de Salud Pública
Salud()Ciencia
São Paulo Medical Journal
Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Sexually Transmitted Diseases
Southern Medical Journal
Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy
Trabajos Distinguidos Cardiología
Trabajos Distinguidos Cirugía
Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Trabajos Distinguidos Pediatría
Toxicological Sciences
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
West Indian Medical Journal

Asociación entre los Niveles de Progesterona y Estrógeno y la Tasa de Nacidos Vivos luego de Transferencias de Embriones Congelados por Ciclo Artificial



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Progesterone and Estrogen Levels are Associated with Live Birth Rates Following Artificial Cycle Frozen Embryo Transfers**

de Beck-Fruchter R, Nothman S, Weiss A y colaboradores
integrantes de Emek Medical Center, Afula, Israel

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por **Journal of Assisted Reproduction and Genetics** 1-7, Sep 2021

Introducción

El uso de ciclos de transferencia de embriones congelados (TEC) ha aumentado de forma progresiva y algunos investigadores sugieren congelar todos los embriones como protocolo de tratamiento preferido. La calidad del embrión es un factor clave que afecta el resultado de las técnicas de reproducción asistida (TRA); sin embargo, para una implantación exitosa se requiere no solo embriones de buena calidad, sino también un endometrio receptivo y un diálogo sincronizado entre embrión y endometrio. La receptividad endometrial se logra después de acciones secuenciales de las hormonas estrógeno y progesterona, ya sea secretadas naturalmente por el ovario o suministradas de forma exógena. Aunque se han desarrollado varios métodos de preparación del endometrio para TEC, ninguno ha probado ser superior a otro con respecto a la tasa de nacidos vivos. Un método eficaz para preparar el endometrio antes de la TEC es un régimen secuencial con estrógeno y progesterona, cuyo objetivo es imitar la exposición endocrina del endometrio en un ciclo natural. Sin embargo, este método no siempre funciona. Se han utilizado diferentes vías y dosis de administración de estrógenos para proporcionar una preparación endometrial adecuada. La biología del estrógeno es compleja, con múltiples factores que afectan la cinética del estradiol. Por su parte, los niveles de progesterona y el efecto endometrial dependen de las diversas vías de administración y las diferentes preparaciones, la interacción medicamentosa, el cumplimiento y el metabolismo. Los hallazgos recientes sugirieron que existe un umbral mínimo de niveles séricos de progesterona que debe alcanzarse para obtener los mejores resultados del embarazo. El objetivo del presente estudio fue investigar el impacto de los niveles séricos de progesterona y estradiol en los resultados reproductivos en TEC utilizando estrógeno oral y progesterona vaginal.

Una implantación exitosa requiere embriones de buena calidad y un endometrio receptivo.

Metodología

El estudio de cohorte retrospectivo se basó en datos recopilados prospectivamente en un centro de fertilidad, desde diciembre de 2010 hasta junio de 2019. Se incluyeron todos los ciclos que usaban una preparación endometrial iniciada del día 1 al 3 de la menstruación con la administración oral de hemihidrato de estradiol y progesterona vaginal, ovocitos autólogos y transferencias de embriones en etapa de escisión. Los niveles séricos de progesterona y estradiol se midieron 14 días después de la TEC. En los ciclos de concepción, el tratamiento hormonal se mantuvo hasta la semana 12 de gestación. Los nacidos vivos fueron el criterio de valoración primario, mientras los criterios de valoración secundarios fueron el embarazo y la tasa de implantación (el número de sacos gestacionales observados dividido por el número de embriones transferidos).

Para la estadística, los datos continuos se presentaron como media y desviación estándar (mediana y rango) y los datos categóricos como número y porcentaje. Los parámetros de las pacientes se evaluaron mediante la prueba *t* o la prueba de la *U* de Mann-Whitney en el caso de datos continuos de distribución no normal, o pruebas de chi al cuadrado o exacta de Fisher para datos categóricos. Se realizaron ecuaciones de estimación generalizadas para tener en cuenta múltiples ciclos de una misma paciente.

Resultados

Se investigaron un total de 921 ciclos en 568 pacientes. La media de edad de las pacientes en el momento de la congelación fue de 30.8 ± 5.6 (29.9; 20.0 - 45.0), y la media de edad al inicio del estudio fue 31.8 ± 5.7 (31.1; 20.5 - 49.6) años. El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 25.53 ± 5.45 (24.38; 15.62 - 51.27) kg/m². El número medio de embriones transferidos fue 1.9 ± 0.7 . Dos tercios de las transferencias correspondieron a embriones de día 2, y el resto de día 3. Los investigadores encontraron asociación significativa entre los nacidos vivos y la progesterona, así como los niveles de estradiol (progesterona 14.65 vs. 11.62 ng/ml, $p = 0.001$; estradiol 355.12 vs. 287.67 pg/ml, $p = 0.001$). Se encontró una diferencia significativa en la tasa de nacidos vivos por debajo y por encima del nivel medio de progesterona (10.9 ng/ml, $p = 0.007$). El nivel más bajo de estradiol se asoció significativamente con menor tasa de nacidos vivos (< 188.2 pg/ml, 8.3%; > 263.1 pg/ml, 16%; $p = 0.02$).

Se observó una asociación entre los nacidos vivos y la edad materna (30.8 vs. 31.8 años, $p = 0.052$), la edad de congelación (29.5 vs. 30.7 años, $p = 0.02$) y la transferencia de al menos un embrión de buena calidad ($p = 0.001$). No se encontró asociación entre los nacidos vivos y el grosor del endometrio (8.91 frente a 8.88 mm).

La correlación de Spearman reveló que el nivel de progesterona se correlacionó de forma negativa y estadísticamente significativa con el IMC ($p < 0.001$). Este no fue el caso del estradiol.

Los bajos niveles de estradiol y progesterona se asocian con una menor tasa de nacidos vivos.

4

Tabla 1. Parámetros del paciente y del tratamiento por nacidos vivos.

	Nacidos vivos	No nacidos vivos	Chi ²	p	OR (IC 95%)
Número de pacientes	120	448			
Número de ciclos de tratamiento	N = 124	N = 797			
Edad materna (años)	30.8 ± 5.3	31.8 ± 5.4	3.79	0.052	0.96 (0.93-1.00)
Edad al momento de la congelación (años)	29.5 ± 5.1	30.7 ± 5.5	5.73	0.02	0.96 (0.92-0.99)
Duración de la infertilidad (años)	2.9 ± 2.1	2.9 ± 2.1	0.08	0.77	0.99 (0.91-1.07)
IMC	25.6 ± 5.7	23.6 ± 5.2	0.04	0.85	1.00 (0.97-1.04)
Embarazos	1.1 ± 1.2	1.3 ± 1.4	1.72	0.19	0.91 (0.80-1.05)
Número de partos	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.7	1.05	0.31	1.12 (0.90-1.41)
Grosor endometrial (mm)	8.9 ± 1.5	8.8 ± 1.6	0.04	0.84	1.01 (0.91-1.12)
Etapa del embrión al congelarse					
48 h	88 (72.4)	521 (65.4)	2.21	0.14	1.00 (referencia)
72 h	34 (27.6)	276 (34.6)			1.39 (0.90-2.13)
Al menos un embrión de buena calidad	98 (79.7)	510 (65.5)	10.67	0.001	2.16 (1.36-3.43)
Número de embriones transferidos	2.1 ± 0.7	2.0 ± 0.7	1.86	0.17	1.22 (0.92-1.62)
FSH (UI/l)	6.7 ± 2.6 (6.50; 2.6-21.81)	6.4 ± 2.4 (6.15; 0.03-34.79)	1.16	0.28	1.04 (0.97-1.13)
Nivel de progesterona (ng/ml)	14.6 ± 9.4	11.6 ± 6.7	14.35	0.001	1.04 (1.02-1.07)
Nivel de estradiol (pg/ml)	355.1 ± 229.5	287.6 ± 229.5	13.06	0.001	1.002 (1.001-1.003)

¹Algunos pacientes aparecen en las columnas de vivos y no vivos; de lo contrario, cada paciente aparece una vez, independientemente del número de ciclos.

Los datos continuos son la media \pm desviación estándar; los datos binarios son N (%).

FSH, hormona foliculoestimulante; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de masa corporal; OR, odds ratio.

Tabla 2. Cuartiles de progesterona.

Cuartil (Q)	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Progesterona ng/ml	< 8.35	8.35-10.90	10.91-14.00	> 14.00	
N	230	231	230	230	
Etapa del embrión congelado					
48 h	143 (62.2)	142 (61.4)	166 (72.2)	159 (69.4)	0.005#
72 h	87 (37.8)	89 (38.6)	64 (27.8)	70 (30.6)	
Al menos un embrión de buena calidad	150 (65.8)	151 (65.4)	159 (70.0)	148 (64.9)	0.63
Número de embriones transferidos	2.0 ± 0.7 (1.9-2.1)	2.0 ± 0.7 (2.0-2.1)	2.0 ± 0.6 (1.9-2.1)	2.0 ± 0.6 (1.9-2.1)	0.61
Tasa de implantación	6.6 (4.0-9.2)	9.9 (6.6-13.2)	12.0 (8.5-15.6)	15.1 (10.9-19.3)	0.004*
Embarazo	48 (20.9%)	72 (31.2%)	74 (32.2%)	79 (34.4%)	0.02*
Embarazo bioquímico	13 (5.7%)	25 (10.8%)	17 (7.4%)	19 (8.3%)	0.23
Aborto clínico	17 (7.4%)	13 (5.6%)	22 (9.6%)	14 (6.1%)	0.36
Nacido vivo	18 (7.8%)	29 (12.6%)	32 (13.9%)	45 (19.6)	0.007

Los datos continuos son la media ± desviación estándar (mediana; rango); los datos binarios son N (%).

#Q1 comparado con Q3.

*Q1 comparado con los otros cuartiles.

Discusión

La tasa de nacidos vivos fue significativamente menor en los ciclos en los que el nivel de progesterona estaba por debajo de 10.9 ng/ml o el nivel de estradiol era menor de 188.2 pg/ml. Cuando los niveles de progesterona y estradiol estaban en los cuartiles inferiores, la tasa de nacidos vivos era insignificante.

En los ciclos de TRA reciente, que implican hiperestimulación ovárica controlada y aspiración de ovocitos, la fase lútea es disfuncional, pero la presencia de cuerpos lúteos con liberación pulsátil – aunque defectuosa – de progesterona mitiga la utilidad de las mediciones de progesterona sérica. En la TEC no se forma cuerpo lúteo; por lo tanto, no existe una fuente endógena de progesterona; es por esto que al medir los niveles séricos se evalúa la absorción, la distribución y el metabolismo del fármaco, lo que puede ser beneficioso.

Algunos estudios muestran que los niveles más bajos de progesterona se correlacionaron con tasas más bajas de implantación, de embarazos en curso y de nacidos vivos, y tasas más altas de abortos espontáneos. En el tratamiento con progesterona micronizada vaginal, se establecieron valores de corte entre 8.8 y 11 ng/l. Se informaron niveles óptimos de progesterona entre 22 y 31 ng/l. Cuando se utilizó progesterona intramuscular para el soporte lúteo, los niveles altos de progesterona (> 20 ng/ml) se correlacionaron con un embarazo clínico y una tasa de nacidos vivos más altos en algunos estudios.

Al igual que en otros ensayos, los investigadores encontraron que el IMC es un factor independiente que afecta las concentraciones séricas de progesterona. Este podría ser uno de los mecanismos que explican la correlación negativa conocida entre el IMC y la tasa de nacidos vivos.

Contrariamente a lo encontrado en este estudio, otros ensayos no registraron correlación entre los niveles de estradiol en los ciclos de TEC y los resultados clínicos.

El presente estudio demuestra la importancia de la monitorización de la fase lútea en la TEC. Las fortalezas de la investigación son la inclusión de una gran cantidad de ciclos de TRA y el establecimiento de los resultados de los nacidos vivos como criterio de evaluación principal.

Conclusión

Los niveles bajos de progesterona y estradiol en suero durante los ciclos de TEC pueden afectar negativamente el resultado clínico. La optimización de las tasas de éxito de las TRA se basa no solo en la obtención de embriones de alta calidad, sino también en el establecimiento de un endometrio receptivo. Medir los niveles de progesterona y estradiol y ajustar el tratamiento en consecuencia, podría mejorar el resultado clínico de la TEC.

Relación entre los Niveles Endógenos de LH Previo a la Administración de Progesterona y la Tasa de Nacidos Vivos durante la Transferencia de Blastocistos Congelados



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Association between Endogenous LH Level Prior to Progesterone Administration and Live Birth Rate in Artificial Frozen-thawed Blastocyst Transfer Cycles of Ovulatory Women**

de Zhou R, Zhang X, Liu F y colaboradores

integrantes de Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, China

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por **Human Reproduction** 36(10):2687-2696, Sep 2021

Introducción

El uso de la transferencia de embriones congelados-descongelados (TEC) ha aumentado de manera importante con la mejora de la técnica de vitrificación. En los ciclos de TEC se pueden utilizar protocolos naturales o de estimulación ovárica, o bien preparación endometrial artificial (PEA) para proporcionar un entorno uterino óptimo para la implantación de embriones.

Hasta el momento, no se ha informado acerca de un protocolo óptimo respecto de la preparación del endometrio en términos de resultados del embarazo. En los ciclos de TEC, el estrógeno y la progesterona exógenos se administran de manera secuencial para imitar el patrón hormonal del ciclo natural. La administración de estrógeno provoca un engrosamiento del endometrio y, a veces, se acompaña de un aumento de la hormona luteinizante (LH) sérica. Sin embargo, no está claro si el nivel de LH endógena en los ciclos de TEC está relacionado con los resultados clínicos.

El presente estudio tiene como objetivo investigar si los niveles séricos de LH antes del inicio de la progesterona en ciclos de TEC, están asociados con cambios en los resultados clínicos después de la transferencia del blastocisto congelado con su posterior descongelación.

Metodología

Los investigadores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 3469 ciclos de transferencia de blastocistos congelados-descongelados, en un centro médico de atención terciaria, entre febrero de 2014 y enero de 2020. Entre los criterios de inclusión de las participantes estaban: edad ≤ 42 años en el momento de la recuperación de ovocitos, transferencia de blastocisto congelado-descongelado y preparación endometrial utilizando PEA antes de la transferencia de embriones.

El total de ciclos de transferencia de blastocistos congelados se estratificaron en cuatro grupos según los cuartiles del nivel sérico de LH antes del inicio de la progesterona: < percentil 25 (LH < 8.79 mUI/ml), percentil 25-50 (LH entre 8.79 y 13.91 mUI/ml), percentil 51 a 75 (LH entre 13.91 y 20.75 mUI/ml) y percentil > 75 (LH > 20.75 mUI/ml). El grupo de nivel sérico de LH > percentil 75 se consideró como grupo de referencia.

Se excluyeron pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos u otros trastornos ovulatorios, ciclos con un grosor endometrial < 7 mm antes del inicio de la progesterona y pacientes con adherencias intrauterinas y anomalías uterinas.

Para evitar la interferencia del índice de masa corporal (IMC), todas las pacientes se dividieron en dos categorías según el umbral de sobrepeso: IMC < 25 kg/m² y > 25 kg/m², y los impactos de los niveles séricos de LH en la tasa de nacidos vivos (TNV) se investigaron por separado.

El criterio de valoración primario del estudio fue la TNV, que se definió como el parto de un bebé viable a las 24 semanas de gestación o más. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de implantación (el número de sacos intrauterinos dividido por el número de embriones transferidos), embarazo bioquímico (gonadotropina coriónica humana beta [beta-hCG] sérica > 5 UI a los 12 días después de la TEC), embarazo clínico (presencia de al menos un saco gestacional en la cavidad uterina a las 5 semanas después de la TEC) y pérdida del embarazo (pérdida espontánea del embarazo clínico antes de las 24 semanas de edad gestacional).

Las variables continuas se presentaron como media con desviación estándar o mediana con rango intercuartílico, y se utilizó el análisis de varianza unidireccional o la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las diferencias entre grupos. Las variables categóricas se describieron como números con porcentaje y se compararon mediante la prueba de chi al cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Se realizaron análisis de regresión logística univariada y multivariada para ajustar los posibles factores de confusión.

Se realizó el análisis de correlación de rango de Spearman para probar la correlación entre el nivel de LH y el IMC. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

No hubo diferencias significativas en la mayoría de las características iniciales entre los grupos, excepto en el IMC ($p < 0.001$). El análisis de correlación de Spearman reveló que el nivel sérico de LH el día anterior al inicio de la progesterona se correlacionó negativamente con el IMC ($r = -0.198$).

- Se encontraron diferencias significativas en la TNV basadas en los cuartiles del nivel de LH en el análisis crudo ($p < 0.001$). La TNV en los cuatro grupos de LH fue del 48.9%, 56.3%, 55.9% y 60.2%, respectivamente, y fue significativamente menor en el grupo del percentil < 25 (*odds ratio* [OR] = 0,63; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.52 a 0.77) que en el grupo de referencia (percentil > 75).
- En comparación con el grupo de referencia, la tasa de implantación disminuyó significativamente con niveles bajos de LH (< percentil 25) el día anterior al inicio de la progesterona (OR = 0.74; IC 95%: 0.64 a 0.86; $p = 0.001$).
- Hubo un riesgo significativamente mayor de pérdida del embarazo para el grupo del percentil < 25 (OR = 1.86; IC 95%: 1.35 a 2.56) y el grupo del percentil 25-50 (OR = 1.43; IC 95%: 1.04 a 1.98), en comparación con el grupo de referencia.

Al realizar el análisis de regresión multivariada para ajustar los potenciales factores de confusión, se encontró que el grupo con LH < percentil 25 se asoció negativamente con la TNV (OR ajustado = 0.649; IC 95%: 0.531 a 0.794), en comparación con el grupo de referencia, principalmente debido a una menor tasa de implantación, menor tasa de embarazo clínico y mayor tasa de pérdida de embarazo. Algunas variables con un impacto significativo en la TNV fueron la edad de recuperación > 35 años, el recuento de folículos antrales, el tratamiento con prueba de preimplantación genética, número de embriones transferidos y la transferencia de un embrión de buena calidad o dos embriones de buena calidad.

Además, en las pacientes con IMC < 25 kg/m², la LH baja se asoció con una TNV más baja ($p < 0.001$), mientras que en el subgrupo de sobrepeso, la TNV y la LH no se correlacionaron ($p = 0.823$).

Discusión

Este estudio demostró por primera vez la importancia del nivel de la LH sérica el día anterior al inicio de la administración de progesterona en pacientes sometidas a ciclos de TEC. El nivel sérico de LH antes del inicio de la progesterona fue un predictor independiente de nacidos vivos, basado en un análisis univariado y multivariado. Los resultados de este estudio mostraron que un nivel bajo de LH se asoció con una TNV más baja, lo que puede atribuirse a una tasa de implantación más reducida y a una tasa de pérdida de embarazo más alta.

El papel de la adición de LH recombinante en la estimulación ovárica sigue siendo controvertido, a pesar de la existencia de un gran número de ensayos clínicos sobre este tema. Varios estudios han indicado que la supresión excesiva o insuficiente de la LH durante la estimulación ovárica puede afectar los resultados del embarazo. No obstante, se ha demostrado que



determinados subgrupos, como las pacientes de edad avanzada o aquellas con riesgo de respuesta subóptima, podrían beneficiarse de la adición de LH. Varios autores han informado sobre el uso beneficioso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) antes de complementar el estrógeno, sin embargo, los resultados siguen siendo controversiales.

Se necesitan investigaciones futuras que determinen si un nivel bajo de LH en un ciclo de pretratamiento con agonistas de la GnRH tendrá un impacto en los resultados clínicos.

La LH puede responder a la suplementación con estrógenos como una retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisario, y este estudio mostró que una subpoblación de mujeres normoovuladoras arrojó una respuesta de LH disminuida a la suplementación con estrógenos en el ciclo de PEA. Este hallazgo indicó que las pacientes con bajos niveles de LH, a pesar de un ciclo menstrual regular, aún pueden tener un cierto grado de anomalía en su función hipotalámica.

No existe un estándar unificado para el diagnóstico y tratamiento de la amenorrea hipotalámica funcional, especialmente cuando la paciente aún no ha experimentado amenorrea.

Los niveles de LH pueden representar un signo muy temprano de disfunción hipotalámica dentro del ciclo regular.

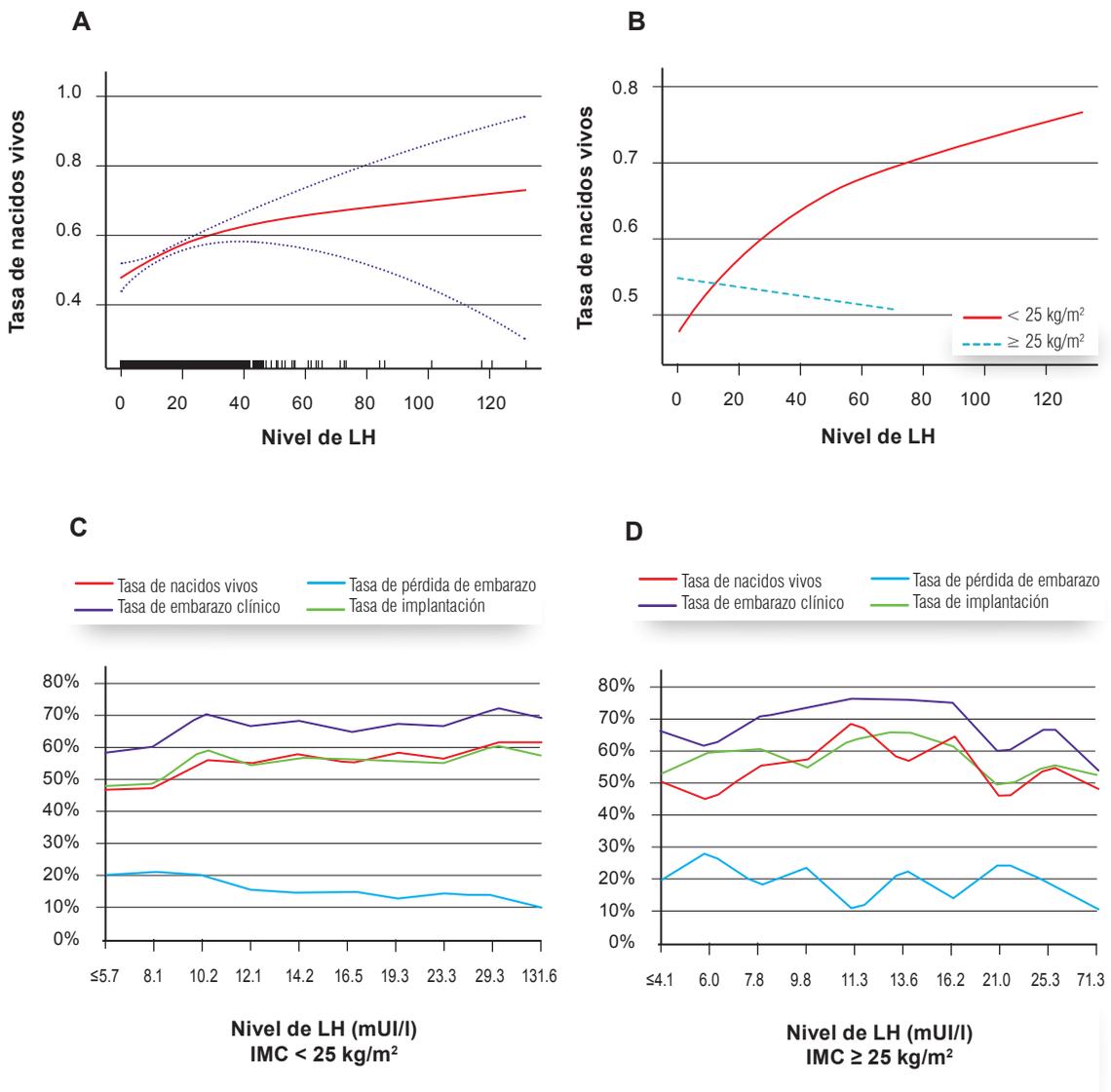


Figura 1. Modelos de ajuste de curvas de nivel sérico de hormona luteinizante (LH) y tasa de nacidos vivos (TNV). (A) Ajuste de curva del impacto del nivel de LH (mUI/ml) en la TNV. (B) Ajuste de la curva del subgrupo del nivel de LH y TNV, estratificado por índice de masa corporal (IMC). (C) Ajuste de la curva de la tendencia entre los resultados del embarazo y los niveles de LH en pacientes con IMC < 25 kg/m². Ajuste de la curva de la tendencia entre los resultados del embarazo y los niveles de LH en pacientes con IMC ≥ 25 kg/m².

La hipótesis del presente trabajo sostiene que la disfunción hipotalámica puede ser una de las causas importantes de LH relativamente baja, que se relaciona con resultados deficientes del embarazo.

Conclusiones

La evidencia proporcionada en este estudio muestra la importancia de los niveles séricos de LH el día antes del inicio de la administración de progesterona en pacientes sometidas a ciclos de TEC. La disfunción hipotalámica puede ser una de las causas importantes de niveles de LH relativamente bajos, lo cual se relaciona con resultados deficientes de embarazo.

Los niveles séricos de LH podrían actuar como indicadores clínicos para predecir los resultados del embarazo.

Utilización de un Algoritmo de Inteligencia Artificial en la Selección de Blastocistos con Alto Potencial de Implantación



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo **Should there Be an “AI” in TEAM? Embryologists Selection of High Implantation Potential Embryos Improves with the Aid of an Artificial Intelligence Algorithm**

de Fitz V, Kanakasabapathy M, Shafiee H y colaboradores

integrantes de Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Journal of Assisted Reproduction and Genetics** 1-8, Sep 2021

10

Introducción

Un embarazo exitoso después de un ciclo de fertilización *in vitro* (FIV) depende de varios factores, como edad de la mujer, el diagnóstico, las comorbilidades, la receptividad endometrial, los gametos y la calidad del embrión. Este último factor es clave para la transferencia. Son varios los procedimientos que se han investigado para elegir el mejor embrión y mejorar el resultado de las transferencias de embrión único (SET, *single embryo transfers*) como: la evaluación morfológica, las pruebas genéticas previas al implante para detectar aneuploidía (PGT-A, *preimplantation genetic testing for aneuploidy*), la metabólica, las imágenes *time-lapse* y la morfocinética.

El uso de PGT-A para la detección de embriones reduce la tasa de abortos espontáneos en las mujeres mayores de 35 años, aumenta la tasa de implantación por transferencia y conduce a disminuir las gestaciones múltiples. Sin embargo, la transferencia de un embrión euploide no garantiza el embarazo. Cuando un individuo tiene múltiples embriones euploides para transferir, la decisión sobre cuál transferir depende de la evaluación morfológica inicial y la clasificación por un embriólogo altamente capacitado.

Se ha demostrado que un algoritmo de inteligencia artificial (IA) de aprendizaje profundo supera a los embriólogos en la identificación de embriones euploides destinados a implantarse con una precisión del 75.3%, en comparación con el 67% con la evaluación morfológica realizada por un embriólogo. El objetivo del presente estudio fue evaluar el desempeño de embriólogos altamente capacitados en la selección de blastocistos euploides de alta calidad del día 5, con la utilización y sin la utilización del algoritmo de IA.

La calidad del embrión es clave durante la transferencia para lograr un embarazo exitoso.

Metodología

Todas las imágenes y los resultados clínicos del estudio se recopilaron de forma retrospectiva. Como criterio de inclusión, se requirió que los embriones tuvieran un resultado euploide de una biopsia de trofoectodermo, utilizando la misma plataforma de secuenciación de próxima generación FAST-SeqS modificada y un resultado de implantación conocido.

Todos los blastocistos incluidos en el estudio fueron fertilizados con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*) y sometidos a una biopsia de trofoectodermo. Los blastocistos tenían una clasificación de 3BC/3CB o superior (según criterios de biopsia), utilizando los criterios de morfología de Gardner. Las imágenes utilizadas en el estudio se tomaron antes de la biopsia y la vitrificación aproximadamente 113 h después de la inseminación. Todos los blastocistos se vitrificaron y calentaron utilizando el mismo protocolo de vitrificación y descongelación.

La implantación exitosa se definió como un saco gestacional visualizado en la ecografía después de la transferencia de embriones. No hubo transferencias de embriones frescos con la evaluación PGT-A de todos los embriones. Se distribuyó una serie no superpuesta de 200 conjuntos de imágenes de embriones euploides del día 5, con resultados de implantación conocidos, a 17 embriólogos altamente capacitados. Cada embriólogo tenía conocimiento que un embrión de

cada conjunto se había implantado y uno falló en la implantación. Se les pidió que seleccionaran qué embrión transferir de cada conjunto. A continuación, se distribuyeron los mismos 200 conjuntos de embriones, con indicación de qué embrión de cada conjunto había sido identificado por el algoritmo como más propenso a implantarse.

La red neuronal convolucional (CNN, *convolutional neural network*) utilizada en el algoritmo de IA se entrenó previamente con 1.4 millones de imágenes y la transferencia se aprendió utilizando 2440 imágenes de embriones humanos del día 5, registradas en un solo punto de tiempo aproximadamente 113 h después de la diseminación (hpi).

Esta red de IA produce una puntuación de probabilidad de implantación, y el embrión con mayor probabilidad de implantación se destacó en los conjuntos distribuidos a los embriólogos. Mediante pruebas de *chi* cuadrado, prueba de la *t* y curvas de funcionamiento del receptor se comparó el desempeño del embriólogo con y sin IA. Valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

Resultados

La edad materna en el momento de la extracción del óvulo fue similar entre los embriones que lograron implantación satisfactoria y los que no, y el diagnóstico de infertilidad más común fue la infertilidad masculina.

Catorce embriólogos completaron ambas evaluaciones. En el momento de la primera distribución de imágenes, los embriólogos tenían una tasa media de selección de embriones implantados con éxito del 64.7% (desviación estándar [DE] 2%). Esto no fue significativamente diferente del desempeño de los mismos embriólogos un año después, cuando la media fue del 65.5% (DE 5.2%, $p = 0.58$). El algoritmo de IA seleccionó el embrión implantado con éxito en el 78.5% de los pares de embriones. Los embriólogos que recibieron los resultados de la IA seleccionaron embriones implantados con éxito en el 73.6% de los casos, en comparación con el 65.5% de los seleccionados utilizando únicamente evaluaciones visuales ($p < 0.001$).

Todos los embriólogos mejoraron su capacidad para seleccionar embriones con la ayuda del algoritmo de IA, con un porcentaje medio de mejora del 11.1% (rango del 1.4% al 15.5%). No hubo diferencias en el grado de mejora según el nivel de experiencia del embriólogo (junior, intermedio, senior).

La precisión de la selección de embriones implantados con éxito mejoró, después de la adición de IA, de 0.69 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.62 a 0.75) a 0.76 (IC 95%: 0.70 a 0.82) ($p = 0.016$).

Discusión

Este estudio demuestra, por parte de los embriólogos, una mejora significativa en la tasa de selección de blastocistos euploides de alta calidad destinados a implantarse, con la adición del algoritmo de IA.

No hubo diferencia significativa en la tasa de mejora cuando se analizó por nivel de experiencia del embriólogo (junior, intermedio, senior), aunque hubo una tendencia notable hacia una mejora en aquellos con menos experiencia. Esto sugiere que la adición de IA puede ofrecer más ayuda a los embriólogos con menos experiencia.

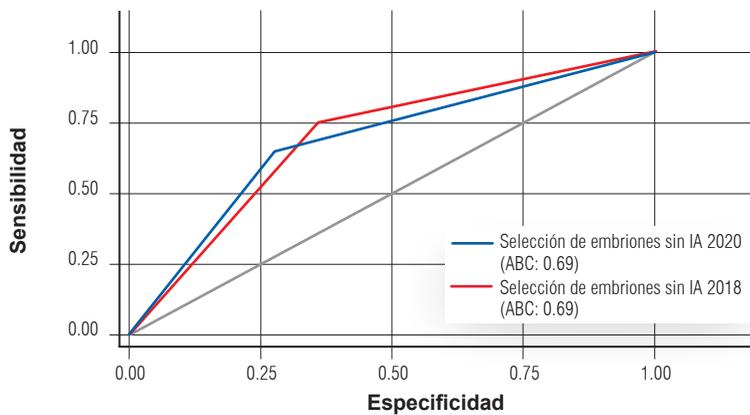
El algoritmo de IA superó a los embriólogos en ambas evaluaciones, antes y después de que se les informara de los resultados del algoritmo.

Cuando se limita a selecciones con más del 75% de consenso entre los embriólogos, el algoritmo de IA y las decisiones de consenso tuvieron una tasa similar de éxito en la selección del embrión implantado (84% y 86%, respectivamente). Esto sugiere que agregar un algoritmo de IA como herramienta en la selección de embriones, sería similar a aumentar el número de embriólogos que evalúan la morfología del embrión en un determinado tiempo.

Se ha demostrado que un diagnóstico aneuploide por PGT-A es altamente predictivo de embarazo fallido; sin embargo, entre los embriones euploides, no existe un método claramente eficaz para seleccionar uno que tenga mayor probabilidad de implantación que otro.

La aplicación del algoritmo de IA para la selección de embriones en este escenario puede mejorar las tasas de implantación y nacidos vivos.

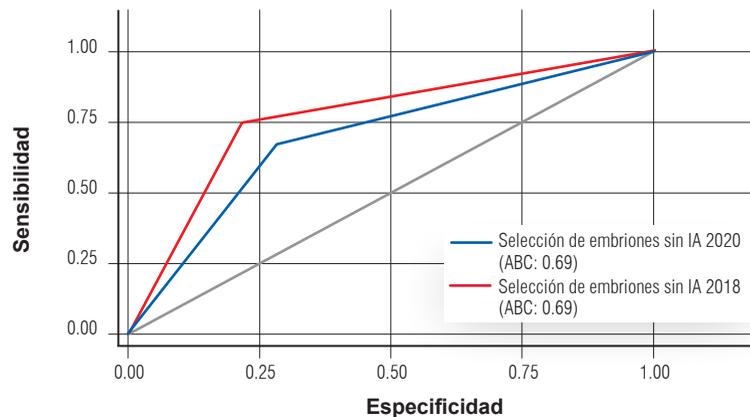




	ABC	Valor de p de la comparación de la ROC	Porcentaje correcto	Valor de p de la comparación de la prueba de la t pareada para el porcentaje correcto
Selección de embriones sin IA 2020	0.6876 (0.621-0.754)	0.08902	69.5%	0.6321
Selección de embriones sin IA 2018	0.6915 (0.27-0.756)		68%	

ABC, área bajo la curva; IA, inteligencia artificial; ROC, curva receptor operador.

Figura 1. Curva operador receptor que compara el resultado de la selección de embriones consensuada entre embriólogos, sin el uso de IA después de la exposición repetida al mismo conjunto de embriones.



	ABC	Valor de p de la comparación de la ROC	Porcentaje correcto	Valor de p de la comparación de la prueba de la t pareada para el porcentaje correcto
Selección de embriones sin IA 2020	0.6876 (0.621-0.754)	0.08902	69.5%	0.6321
Selección de embriones sin IA 2018	0.6915 (0.27-0.756)		68%	

Figura 2. Curva de funcionamiento del receptor que compara el resultado de la selección de embriones consensuada entre embriólogos con el uso y sin el uso de IA.

Conclusiones

La incorporación de IA para la selección de blastocistos mejoró el desempeño de embriólogos capacitados en la identificación de embriones euploides PGT-A, destinados a implantarse. El algoritmo de IA también aumenta el consenso entre los embriólogos, lo que podría servir para reducir la variabilidad y mejorar los resultados de la transferencia de un solo embrión euploide. A futuro, se debería realizar un estudio prospectivo y evaluar el tiempo de toma de decisiones, con y sin IA.

Selección del Embrión para Predecir Nacidos Vivos Utilizando Inteligencia Artificial durante la Fecundación *In Vitro*



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Evaluation of Artificial Intelligence Using Time-lapse Images of IVF Embryos to Predict Live Birth**

de Sawada Y, Sato T, Sugiura-Ogasawara M y colaboradores

integrantes de Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japón

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por RBMO 1-10, 2021

Introducción

La selección de embriones “buenos” es esencial para incrementar la tasa de nacidos vivos, durante la fertilización *in vitro* (FIV).

Aunque se han desarrollado sistemas de puntuación para evaluar la morfología de los embriones, estos métodos son insuficientes para predecir la tasa de nacidos vivos ya que no existe una correlación clara entre la morfología y la aneuploidía cromosómica –que aumenta con la edad de la mujer– lo que produce una reducción en las tasas de natalidad debido a la falta de implantación, y aumento de las tasas de aborto espontáneo.

En algunos países se han realizado pruebas genéticas de preimplantación para detectar aneuploidías (PGT-A) con el fin de seleccionar los embriones que muestran euploidía y que, por lo tanto, tienen mayor posibilidad de implantación. De esta manera, se evitan las múltiples transferencias de embriones y se previenen embarazos múltiples al reducir el número de embriones transferidos sin disminuir las tasas de embarazo.

Hasta el momento, no se ha establecido una mejora en las tasas de natalidad por ciclo de tratamiento de FIV con embriones a los que se les realice PGT-A en pacientes con baja reserva ovárica, falla de implantación recurrente y pérdida de embarazo recurrente.

Además, la PGT-A es un procedimiento invasivo para el embrión en cuanto a la realización de la biopsia embrionaria, y plantea consideraciones éticas.

Respecto del uso de sistemas de imágenes de lapso de tiempo (ILT, *time-lapse* en inglés), la selección de los embriones posibles para transferencia se determina mediante el seguimiento de los parámetros morfocinéticos desde la fertilización hasta la transferencia. Sin embargo, el valor predictivo para los nacidos vivos basado en los parámetros morfocinéticos de los embriones que utilizan el sistema ILT no se ha establecido en la actualidad.

La inteligencia artificial (IA), que se basa en redes neuronales artificiales, se ha utilizado para reconocer una variedad de imágenes de diferentes situaciones médicas y ha demostrado un óptimo rendimiento. En el presente estudio, se desarrolló un sistema de IA que distinguía entre embriones que dieron lugar a nacidos vivos mediante la utilización de ILT, y se evaluó la selección no invasiva de embriones que probablemente conducirían a un nacido vivo.

Metodología

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en Japón entre 2014 y 2018, que incluyó 175 mujeres. Se definió como nacido vivo al parto de un único nacido vivo sin anomalías congénitas después de las 22 semanas de embarazo. Un nacido no vivo se definió como fracaso de la implantación, embarazo bioquímico o aborto espontáneo clínico.

Las mujeres fueron sometidas un proceso de estimulación ovárica con un protocolo extendido de agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), un protocolo corto de agonista de GnRH, un protocolo de antagonista de GnRH o un protocolo de citrato de clomifeno.

La maduración de los ovocitos se indujo mediante una inyección intramuscular de gonadotropina coriónica humana (HCG). A las 36 h después de la inyección de HCG, se realizó la

Los criterios POSEIDON sugieren una estratificación novedosa y más detallada para pacientes con baja respuesta ovárica.

extracción de óvulos asistida por ecografía transvaginal. Después de la recuperación del óvulo, se realizó FIV convencional (cFIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) utilizando espermatozoides frescos o congelados-descongelados. Después de la recuperación de los óvulos, la mayoría de los embriones se criopreservaron después de cultivarlos durante 2 a 6 días mediante el método de vitrificación. La calidad morfológica de los embriones se evaluó inmediatamente antes de la criopreservación o la transferencia de embriones frescos. La evaluación de los blastocistos se realizó mediante la clasificación de Gardner, mientras que la selección de embriones a transferir o criopreservar se basó en la evaluación morfológica convencional. Se seleccionaron preferentemente embriones de buena calidad; cuando no estaban presentes, se seleccionaron embriones de mala calidad. La IA se creó utilizando la *Attention Branch Network* (ABN) para predecir la probabilidad de nacido vivo a partir de 141 444 imágenes (68 a 727 imágenes por embrión, adquiridas cada 10 a 15 minutos) registradas por ILP de 470 embriones transferidos, de los cuales 91 resultaron en nacidos vivos y 379 resultaron en no nacidos vivos. Para evaluar la capacidad de generalización del sistema de IA y evitar el ajuste excesivo, se utilizó una validación cruzada. Cada uno de los cuatro conjuntos de datos incluyó 18 embriones que resultaron en un nacimiento vivo y 76 embriones que resultaron en un nacimiento no vivo; un solo conjunto de datos incluyó 19 embriones que resultaron en un nacimiento vivo y 75 embriones que resultaron en un nacimiento no vivo. Los puntajes de confianza de 376 embriones, de cuatro conjuntos de datos de prueba, se compararon entre los embriones que dieron como resultado un nacimiento vivo o no vivo. Se utilizó la prueba de Cochran-Armitage para evaluar la tendencia en los puntajes de confianza. El área bajo la curva (ABC) de características operativas del receptor (ROC) se utilizó para evaluar los puntajes de confianza para examinar la capacidad del sistema de IA para predecir los nacidos vivos. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos del puntaje de confianza, y la evaluación morfológica convencional para un nacido vivo. La tasa de concordancia entre la IA y la evaluación morfológica convencional se calculó mediante el coeficiente kappa de Cohen.

Las comparaciones del grosor de la zona pelúcida de los embriones y los puntajes de confianza de los embriones entre los grupos se realizaron mediante la prueba de la *U* de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.01$.

Resultados

El análisis para nacidos vivos mostró que la edad de las pacientes al momento de obtener los embriones fue un factor significativo ($p < 0.001$), pero no se encontraron diferencias significativas entre métodos de fertilización, tipos de medios de cultivo o modos de transferencia de embriones.

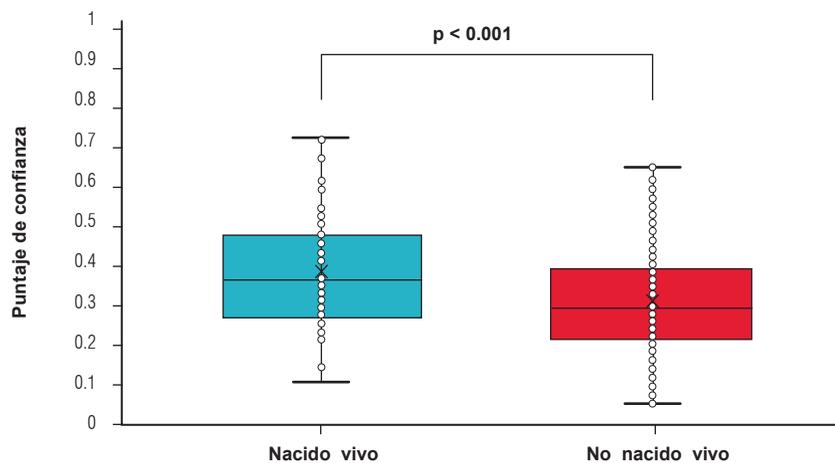


Figura 1. Puntajes de confianza de los embriones.

Comparación de los puntajes de confianza de los embriones que dieron lugar a un nacimiento vivo y no vivo. La mediana (rango intercuartílico) de los puntajes de confianza para los embriones que dieron lugar a un nacimiento vivo y no vivo es 0.351 (0.263-0.463) y 0.283 (0.205-0.377), respectivamente.

La mediana del puntaje de confianza para los embriones que dieron lugar a un nacimiento vivo es significativamente más alta que la de los embriones que dieron lugar a un nacimiento no vivo ($p < 0.001$). Las cruces muestran los valores máximos y mínimos.

El sistema de IA por primera vez visualizó con éxito las características de los embriones en áreas específicas que tenían potencial para distinguir entre nacidos vivos y no vivos. No se visualizaron características morfológicas de embriones que estuvieran asociados con nacimientos vivos o no vivos.

Las medianas (rangos intercuartílicos) de los puntajes de confianza para los embriones que dieron lugar a nacimientos vivos y no vivos fueron 0.351 (0.263-0.463) y 0.283 (0.205-0.377), respectivamente. Por lo tanto, el puntaje de confianza para los embriones asociados con los nacidos vivos fue significativamente más alto que el puntaje asociado con los nacidos no vivos ($p < 0.001$) (Figura 1). Además, a medida que el puntaje de confianza se hizo más alto, la incidencia de nacidos vivos aumentó ($p < 0.001$).

El ABC de la curva ABN para predecir los nacidos vivos mediante el puntaje de confianza del sistema de IA fue 0.642 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.576 a 0.707) (Figura 2).

Con un valor de corte para el puntaje de confianza de 0.341, la tasa de nacidos vivos fue significativamente mayor para los embriones con un puntaje más alto que el valor de corte para aquellos con un puntaje menor que el valor de corte ($p < 0.001$). Además, la tasa de nacidos vivos de embriones con buena calidad morfológica y puntajes de confianza superiores a 0.341 fue del 41.1%.

Cuando se seleccionaron los embriones para la transferencia mediante la evaluación morfológica convencional, los embriones de buena calidad dieron como resultado tasas de natalidad significativamente más altas que los embriones de mala calidad ($p < 0.001$).

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos para un nacido vivo fueron 0.603, 0.617 y 0.275 y 0.866, respectivamente, cuando se utilizó la evaluación convencional.

Discusión

Este estudio indicó que los puntajes de confianza calculados por el sistema de IA podrían ser útiles para la selección no invasiva de embriones que conducen a un nacido vivo. Además, el sistema de IA logró visualizar las características del embrión en áreas enfocadas que podrían, por primera vez, predecir potencialmente un nacido vivo o no vivo. Sin embargo, este sistema no pudo determinar características visuales específicas de los embriones que pudieran predecir un nacido vivo o no vivo.

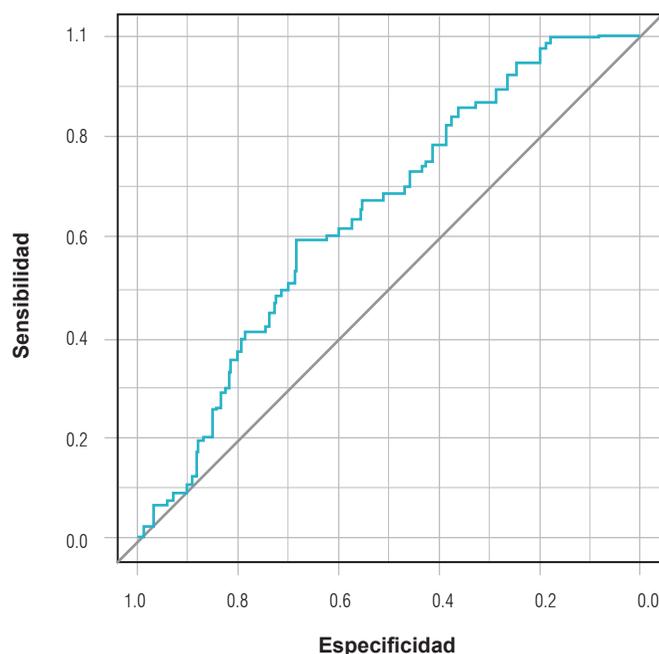


Figura 2. Curva de predicción de nacidos vivos.

Curva característica operativa del receptor para la predicción de nacidos vivos mediante la puntuación de confianza del sistema de inteligencia artificial. El área bajo la curva es 0.642.

El presente estudio no logró encontrar diferencias en las características de las imágenes de los embriones que se asociaran con un nacido vivo o no vivo, dado que la cantidad de embriones utilizados para entrenar la IA en este estudio fue pequeña e, incluso para los especialistas, es dificultosa la clasificación para predecir un nacido vivo a partir de imágenes.

La combinación del sistema de IA y la evaluación morfológica convencional se asoció con mayores valores predictivos positivos y negativos para un nacido vivo, en comparación con los embriones seleccionados utilizando IA o la evaluación morfológica convencional. Por lo tanto, la opción óptima sería seleccionar los embriones basándose en una combinación del enfoque de IA y la evaluación morfológica convencional en la práctica clínica.

Conclusiones

Los autores crearon un sistema de IA con un puntaje de confianza que es útil para la selección no invasiva de embriones que podrían resultar en nacidos vivos. Es necesario profundizar los estudios para optimizar la precisión de la selección.

Optimización del Protocolo de Transferencia a Partir de Embriones Congelados



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Thawing Day 3 Embryos and Culturing to Day 5 may be a Better Method for Frozen Embryo Transfer**

de **Rahav-Koren R, Inbar S, Berkowitz A** y colaboradores

integrantes de **Meir Medical Center, Kfar-Saba; Tel Aviv University, Tel-Aviv, Israel**

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por **Journal of Assisted Reproduction and Genetics** 1-6, Sep 2021

Introducción

La criopreservación ha mejorado de forma significativa las tasas de supervivencia y de embarazo acumuladas, así como la seguridad de las técnicas de reproducción asistida (TRA).

Los protocolos actuales incluyen transferencias de blastocisto de un solo embrión fresco/congelado, ofreciendo ventajas como: la exposición del embrión a un entorno uterino más natural, la extensión de la duración del cultivo, la autoselección del embrión y mayor probabilidad de implantación. La pregunta clínica recurrente es si embriones criopreservados en etapa de escisión, lograrán mejores resultados que la transferencia de un blastocisto descongelado.

El presente estudio evaluó las tasas de embarazo y los resultados perinatales de los embriones en etapa de escisión descongelados y cultivados a blastocistos, en comparación con los descongelados.

Metodología

Estudio de cohorte observacional, retrospectivo, realizado en dos centros de TRA entre 2014 y 2020. Se incluyeron ciclos de pacientes con infertilidad primaria o secundaria, que tenían al menos un embrión que se sometió a criopreservación el día 3 o el día 5. Se excluyeron: pacientes mayores de 45 años que se sometieron a fecundación *in vitro* (FIV) para preservación de la fertilidad o para gestación subrogada y ciclos con donación de óvulos, así como mujeres con fallas de implantación múltiple.

Un total de 450 pacientes con 463 ciclos de transferencia de embriones descongelados se dividieron en 2 grupos, según la etapa de desarrollo embrionario en la criopreservación y transferencia: 231 blastocistos descongelados (grupo del día 5) de 226 pacientes, y 232 embriones en etapa de escisión descongelados de 224 pacientes, que se cultivaron durante 2 días y se transfirieron como blastocistos (grupo de los días 3-5). Solo se criopreservaron embriones de primera calidad, es decir, aquellos con 6 a 8 células en el día 3, fragmentación < 10%, simetría celular (las células son todas del mismo tamaño) y sin multinucleación.

El criterio de valoración primario fue el embarazo en curso, definido como un embarazo mayor de 20 semanas de gestación, o el parto. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa general de embarazo, los recién nacidos vivos por embrión fertilizado, la tasa de aborto espontáneo y los resultados obstétricos.

Los autores se basaron en el supuesto de aceptar una diferencia del 13% en las tasas de embarazo clínico entre los grupos, y calcularon que se requerían 220 transferencias de embriones en cada grupo para proporcionar una potencia del 80%. Los datos se presentan como media y desviación estándar para las variables continuas, y como números y porcentajes para los parámetros nominales. Para los datos continuos, se realizó un análisis univariado con ANOVA o prueba de Mann-Whitney. Las variables nominales se probaron con la prueba de chi al cuadrado. Para los resultados que fueron significativos o mostraron una tendencia estadística en el análisis univaria-

do, se realizó un análisis multivariado con un modelo de regresión logística múltiple. Se consideró significación estadística ante un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La edad promedio de las pacientes fue similar entre los grupos (32.8 ± 5.1 años en el grupo de los días 3-5 frente a 32.3 ± 5.6 años en el grupo del día 5; $p = 0.45$) y el IMC fue comparable (24.3 ± 5.3 kg/m² frente a 23.6 ± 4.8 kg/m²; $p = 0.21$). El número de ovocitos recuperados fue similar entre los grupos (12.9 ± 5.3 frente a 12.8 ± 6 ; $p = 0.83$ para los grupos de los días 3-5 y del día 5, respectivamente).

Las etiologías de la infertilidad (factor masculino *versus* factor no masculino) y el estado de infertilidad (primaria *versus* secundaria) también fueron comparables. El análisis de regresión logística multivariada para el embarazo y el parto en curso demostró que el grupo de los días 3-5 tenía un mayor probabilidad de lograr un embarazo y el parto en curso, en comparación con el grupo del día 5 (*odds ratio* [OR]: 1.58; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.062 a 2.361; $p = 0.024$).

Los resultados perinatales fueron comparables entre los grupos. El análisis de los recién nacidos vivos por embrión fertilizado demostró una tasa más alta entre el grupo de los días 3-5, en comparación con el grupo del día 5 (42.2% frente a 32.9%, $p = 0.03$, respectivamente).

Discusión

Los hallazgos demuestran que descongelar embriones en etapa de escisión, luego cultivarlos y transferirlos como blastocistos, produce mejores tasas de embarazo y resultados perinatales, en comparación con las transferencias de blastocistos descongelados.

Esto podría explicarse ya que se evita el daño potencial al blastocisto durante la criopreservación. Aunque la vitrificación debe evitar los cristales de hielo, el daño potencial debido a la penetración insuficiente del crioprotector en el interior del blastocele causa la formación de cristales de hielo y daño celular ultraestructural a los blastocistos. El proceso de criopreservación en una etapa de escisión, descongelación y cultivo durante dos días adicionales en medios frescos podría evitar este daño del blastocele antes de la vitrificación, con tasas de supervivencia después de la descongelación del 91%. Además, el cultivo extendido en medio fresco durante 48 h también puede mejorar el resultado.

Conclusión

Los resultados respaldan el cultivo de embriones en etapa de escisión después de la descongelación durante 2 días y su transferencia como blastocistos para aumentar las posibilidades de embarazo. Se deben realizar ensayos controlados aleatorizados para abordar esta estrategia, así como el efecto de volver a congelar un embrión en etapa de escisión descongelado que se cultivó a blastocisto, en comparación con la criopreservación de blastocistos.

Descongelar embriones en etapa de escisión, cultivarlos y transferirlos como blastocisto tuvo mayor probabilidad de lograr el embarazo.

Desafíos y Necesidades Educativas de los Profesionales de la Salud que Utilizan Tecnologías de Reproducción Asistida



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Educational Needs of Fertility Healthcare Professionals Using ART: A Multi-country Mixed-methods Study**

de Péloquin S, García-Velasco J, Murray S y colaboradores

integrantes de AXDEV Group Inc, Brossard Québec, Canadá; IVI-Madrid/Rey Juan Carlos University, Madrid, España

El artículo original, compuesto por 3 páginas, fue editado por **Reproductive BioMedicine Online** 43(3):343-345, Sep 2021

Introducción

La tecnología de reproducción asistida (TRA), que incluye la fertilización *in vitro* (FIV) ha avanzado a pasos agigantados en la última década, y los especialistas en esta área han incorporado los avances de la práctica clínica y las continuas actualizaciones

Un análisis retrospectivo del examen de dos niveles utilizado por la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) para su programa de certificación en embriología clínica, mostró puntuaciones medias del 68% y 59% para los exámenes de embriólogo clínico y embriólogo clínico senior, respectivamente.

Otro estudio mostró que la prestación de atención psicosocial se consideró particularmente difícil entre los profesionales.

Aunque la ESHRE publicó sus guías sobre la atención psicosocial de rutina en la infertilidad y la reproducción médicamente asistida, poco se sabe de su implementación, las barreras y los vacíos en la práctica que aún pueden encontrar los profesionales en el campo.

El objetivo principal de este estudio exploratorio fue identificar los desafíos comunes y las necesidades educativas de los profesionales de la salud que brindan atención a las pacientes con problemas de fertilidad, específicamente temas relacionados con TRA, en 12 países. El objetivo a largo plazo de este trabajo es informar el desarrollo de programas de educación profesional que reflejen las necesidades de los profesionales de la salud en este campo (es decir, educación basada en evidencia).

Metodología

El presente estudio de métodos mixtos fue diseñado para obtener datos relacionados con los dominios: cognitivo (conocimiento), psicomotor (habilidades) y afectivo (actitud), conocido como modelo KSA (*knowledge, skills and attitude*), y combinó entrevistas cualitativas con encuestas cuantitativas.

Se incluyeron médicos y enfermeras especializados en endocrinología reproductiva o en obstetricia/ginecología, y especialistas de laboratorio, con un mínimo de 3 años de experiencia, que ejercieran en Australia, Brasil, Canadá, China, Francia, Alemania, India, Italia, Japón, México, España o el Reino Unido. Los médicos clínicos y las enfermeras debían tener al menos el 50% de sus pacientes involucrados en el cuidado de la fertilidad.

Para ser incluidos en el estudio, los especialistas de laboratorio debían dedicar un mínimo del 50% de su tiempo profesional a actividades de laboratorio relacionadas con el cuidado de la fertilidad, y un mínimo del 10% de su tiempo en tareas administrativas relacionadas con el cuidado de la fertilidad. Además, debían realizar al menos tres de las cuatro actividades siguientes: evaluación de la calidad de los gametos; inseminación de ovocitos con procedimientos como FIV e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*), cultivo de embriones y evaluación y clasificación de embriones.

La fase cualitativa consistió en entrevistas telefónicas para explorar los desafíos que enfrentan los especialistas en su práctica mientras tratan pacientes con problemas de infertilidad. La fase cuantitativa consistió en una encuesta en línea de 15 a 20 minutos, que validó y cuantificó los hallazgos de la fase cualitativa.

Se utilizó un muestreo intencional de máxima variación para garantizar una combinación de experiencia y entornos. Las entrevistas fueron transcritas y codificadas mediante análisis temático. Los datos cuantitativos se analizaron mediante tablas de frecuencia, tabulaciones cruzadas y pruebas de chi al cuadrado para comparar los resultados.

Resultados

Se incluyeron un total de 535 participantes (273 médicos, 145 enfermeras y 117 especialistas de laboratorio). La fase cualitativa incluyó 81 participantes y la fase cuantitativa, a 454 participantes.

Se identificaron brechas de conocimiento, brechas de habilidades y problemas de actitud en relación con: (i) estimulación ovárica (p. ej., conocimiento de tratamientos y protocolos para la estimulación ovárica), (ii) cultivo de embriones y criopreservación/vitrificación (p. ej., opiniones divergentes sobre la congelación de embriones), (iii) evaluación de embriones (p. ej., realización de pruebas genéticas), (iv) soporte de la fase lútea (LPS, *luteal phase support*) y optimización de los resultados del embarazo (p. ej., conocimiento de los métodos de evaluación de la receptividad endometrial), y (v) comunicación con las pacientes (p. ej., renuencia a abordar la angustia emocional).

En lo respectivo a los desafíos en la estimulación ovárica, se identificaron vacíos de conocimiento específicos entre las enfermeras en relación con este tema. El 38% de las enfermeras informó un conocimiento subóptimo de los tratamientos y los protocolos para la estimulación ovárica, en comparación con la expectativa dada su función profesional. El 36% de las enfermeras tenía conocimiento subóptimo de los síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Para los médicos, los perfiles de pacientes con antecedentes de cáncer fueron particularmente difíciles para inducir la estimulación ovárica. Casi la mitad de los médicos (47%) informaron que las pacientes con cáncer dependiente de estrógenos representaban un desafío para inducir la estimulación ovárica. Las pacientes que se habían sometido previamente a

quimioterapia fueron el segundo perfil más desafiante (seleccionado por el 33% de los médicos encuestados). Los médicos entrevistados expresaron la necesidad de tener mayor acceso a la educación sobre cómo abordar este tipo de pacientes. En cuanto a los desafíos con el cultivo de embriones y la criopreservación/vitrificación, la mayoría reconoció la importancia de las condiciones del cultivo de embriones. El 86% estuvo de acuerdo en que la optimización de las condiciones de cultivo de embriones es más importante que la evaluación de la morfología del embrión. Sin embargo, el 34% informó falta de conocimiento de estos factores ambientales. El 84% de los médicos y el 89% de los especialistas de laboratorio estuvieron de acuerdo con la afirmación: «Creo que normalmente es mejor congelar los embriones en la etapa de blastocisto». Sin embargo, más de la mitad de los médicos (60%) y los especialistas de laboratorio (67%) también estuvieron de acuerdo con la afirmación: «Creo que normalmente es mejor congelar los embriones el día 3». Los hallazgos demostraron que el 60% de los médicos estuvieron de acuerdo en que a veces criopreservan embriones (u óvulos), incluso si la calidad es baja.

Los especialistas de laboratorio informaron que la evaluación de embriones era un desafío importante. El 82% estuvo de acuerdo en que la selección del embrión a transferir sigue siendo subjetiva, y casi la mitad de ellos informaron un conocimiento de bajo a aceptable del consenso de Estambul de 2011 sobre la evaluación de embriones. El 35% de los médicos informó un conocimiento insuficiente sobre los perfiles de los pacientes elegibles para las pruebas genéticas preimplantacionales para el cribado de aneuploidias (PGT-A, *preimplantation genetic testing for aneuploidy screening*). El 32% de los médicos informó habilidades subóptimas para interpretar los resultados de PGT-A.

Se informaron diferentes desafíos en relación con el LPS. El 47% de las enfermeras tenía un conocimiento subóptimo de las diversas opciones de tratamiento para LPS. El 28% de los médicos y el 42% de los especialistas de laboratorio informaron un conocimiento subóptimo de

Uno de los desafíos más importantes a los que se enfrentan los médicos especialistas en reproducción es a la estimulación ovárica de las pacientes con cáncer.



Figura 1. Porcentaje de médicos que seleccionaron cada característica de la paciente como barrera para inducir la estimulación ovárica (n = 237).

Pregunta: ¿En qué medida cada una de estas características de la paciente representa una barrera para inducir la estimulación ovárica? Escala: "1" = Por lo general, no es una barrera para inducir con éxito la estimulación ovárica a "4" = Por lo general, una barrera importante para inducir con éxito la estimulación ovárica. Los datos son el porcentaje de participantes que seleccionaron "4" (barrera principal). IMC, índice de masa corporal; FIV, fertilización *in vitro*.

los métodos de evaluación de la receptividad endometrial. Además, el 27% de los médicos y el 44% de los especialistas de laboratorio informaron tener un conocimiento subóptimo de los marcadores ecográficos asociados con la receptividad endometrial.

El análisis final condujo a la identificación de problemas específicos en relación con la comunicación entre el profesional de la salud y las pacientes, en el contexto de TRA.

La mayoría de los médicos (87%) estuvieron de acuerdo en que lidiar con la angustia emocional de las pacientes está «dentro de la experiencia de mi profesión». Sin embargo, el 39% estuvo de acuerdo en que lidiar con la angustia emocional de las pacientes está «fuera de mis competencias».

El 73% de los médicos informó que se sentían incómodos al discutir la finalización del tratamiento con sus pacientes después de múltiples fracasos del tratamiento, y el 43% de las enfermeras informó tener un conocimiento subóptimo del momento más adecuado para discutir la finalización del tratamiento.

Discusión

La brecha en la práctica clínica se ha definido como la diferencia entre «lo que es» (es decir, conocimientos, habilidades, competencias, comportamientos de práctica actuales) y «lo que debería ser».

Este estudio muestra varios vacíos en la educación de los especialistas en varios aspectos. Por ejemplo, de los participantes que practicaban en entornos con procedimientos reembolsados limitados, una mayor proporción de médicos informaron una brecha de habilidades al interpretar los resultados de PGT-A para respaldar las decisiones clínicas, también los especialistas de laboratorio resaltan la necesidad de estandarizar aún más la formación y el desarrollo profesional continuo dentro de esta disciplina específica.

La discrepancia en las opiniones sobre el mejor momento para la congelación de embriones informada en este estudio podría explicarse por la falta de investigación y pautas clínicas claras sobre el tema y la variación en las políticas a nivel local o clínico.

La diferencia de opinión sobre el tema de la criopreservación embrionaria y la viabilidad embrionaria sugiere que la toma de decisiones en esta etapa del TRA es muy compleja y está influenciada por una multitud de factores.

Conclusión

Existe una demanda creciente de educación médica continua basada en evidencia y desarrollo profesional fundamentado en una evaluación de las necesidades educativas del personal de salud involucrado.

Este trabajo respalda la necesidad de educación y mayor difusión de las guías de práctica clínica. Los hallazgos también destacan oportunidades para la capacitación interprofesional y basada en casos, con el objetivo de aumentar los conocimientos, las habilidades y las competencias, tanto en los procedimientos de TRA como en el abordaje y la comunicación del paciente.

A medida que el campo de la medicina reproductiva y el uso de TRA continúen evolucionando, se deberá evaluar periódicamente la evolución paralela de las necesidades educativas de los profesionales de la salud que trabajan en este campo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siicsalud.com

Los textos de Artículos Destacados (AD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*. Los artículos de AD fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, junio 2022.

Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.