

0,5-2,8;  $p=0,84$ ). El 10% de las pacientes utilizó pinza erina (OR: 0,53; IC95%: 0,2-1,36;  $p=0,27$ ), al igual que el uso de la cánula metálica (OR: 1,39; IC95%: 0,3-4,41;  $p=0,78$ ), y el regreso de los embriones dentro del catéter al laboratorio (OR: 0,58; IC95%: 0,05-6,5;  $p=0,09$ ). La transferencia en tercio medio (30%) con relación al tercio superior (70%) demuestra tener una mayor relación con la tasa de embarazo, así como la presencia de sangre dentro del catéter (5%) se relaciona de forma significativa con menores tasas de embarazo.

**Conclusión:** la TE en tercio superior del útero y la presencia de sangre dentro del catéter postransferencia son variables que afectaron significativamente las tasas de embarazo. El uso de cánula metálica, pinza erina, posición uterina y regreso de embriones retenidos dentro del catéter al laboratorio no han demostrado ser variables que afecten los resultados.

**Palabras clave:** variables, transferencia embrionaria, ovodonación.

#### Abstract

**Objective:** To determine which variables of embryo transfer (ET) pregnancy rates decline in eggs donation receptors.

**Materials and methods:** Prospective multivariate analysis.

We included 200 recipients of oocyte donation program in CEGYR (July 2011-December 2012) who performed ET of two embryos of good morphology on day 3. The variables evaluated were: uterine position, use of forceps erina, using metal cannula, transfer site, presence of blood within the catheter and returned to the laboratory catheter retained embryos.

**Results:** Multivariate analysis resulted in the following: 88 % of cases uterine position was AVF (OR: 1.2, 95% CI: 0.5-2.8,  $p=0.84$ ), 10% of patients erina clamp used (OR: 0.53, 95% CI: 0.2-1.36,  $p=0.27$ ), as did the use of the metal cannula (OR: 1.39, 95% CI: 0.3-4.41,  $p=0.78$ ), and the return of the embryos in the laboratory catheter (OR: 0.58, 95% CI: 0.05-6.5,  $p=0.09$ ). The transfer in the middle third (30%) relative to the upper third (70 %) proves to have a closer relationship with the pregnancy rate, and the presence of blood within the catheter (5%) was significantly associated with lower pregnancy rates.

**Conclusion:** Embryo transfer in the upper third of the uterus and the presence of blood in the catheter post-transfer are variables that significantly affect the results of pregnancy rates. The use of metal cannula, erina clamp the uterine position and return to the laboratory embryos retained within the catheter have not proven variables that affect the results.

**Keywords:** Variables, embryo transfer, egg donation.

#### Introducción

La transferencia embrionaria (TE) es la intervención que permite el contacto entre el endometrio y

el preembrión, haciendo posible su implantación y el establecimiento de una gestación. Para ello, es necesario que el potencial biológico del preembrión sea adecuado, que el endometrio sea receptivo y que la intervención sea técnicamente correcta, evitando el deterioro tanto del uno como del otro (1).

Como afirmaron Schoolcraft y cols. (1), tradicionalmente se ha concedido escasa importancia a la técnica de la TE que, en el momento de realizar una revisión en el año 2001, apenas se había modificado desde su descripción por Edwards y cols.

Sin embargo, con el tiempo, distintos aspectos de la transferencia fueron adquiriendo una relevante importancia hasta el punto que, actualmente, se hace necesario que un centro de reproducción disponga de un protocolo de trabajo en la TE que evite la variabilidad clínica y permita actuar de la forma más adecuada en cada caso.

En cada caso, el embriólogo responsable debe decidir el momento en que debe realizar la transferencia (preembrión en células o blastocisto), cuáles y cuántos son los embriones que debe transferir, el catéter que debe utilizar, etc. Por otra parte, debe obtener los datos necesarios para poder relacionar la calidad de la transferencia con los resultados clínicos y tasas de gestación e implantación, fundamentalmente.

El objetivo de este trabajo es determinar qué variables de la transferencia embrionaria disminuyen las tasas de embarazo en receptoras de ovodonación.

#### Materiales y métodos

Estudio prospectivo de análisis multivariado.

Se incluyeron 200 receptoras de ovocitos del programa de ovodonación (julio 2011-diciembre 2012) que realizaron la transferencia en CEGYR de 2 embriones de buena morfología en día 3. Se excluyeron los casos en los que se utilizaron las siguientes técnicas: "assisted hatching", columnas de anexina, IMSI (intra-cytoplasmic morphologically-selected sperm injection), muestras de biopsia testicular; además se excluyeron las pacientes con alteraciones de la cavidad uterina (mioma intramural >5 cm o que deforme la cavidad uterina, presencia de pólipos endometriales  $\geq 1$  cm).

Las variables que se evaluaron fueron: la posición uterina en AVF o en retroversoflexión (RVF), uso de pinza erina, uso de cánula metálica, sitio de transferencia: considerando tercio medio (realizada a más de 20 mm del fondo uterino) y tercio superior (realizada a menos de 20 mm del fondo uterino). Se evaluó la presencia de sangre dentro del catéter y el regreso del catéter al laboratorio con embriones retenidos. Se evaluó la tasa de embarazo mediante la subunidad  $\beta$ hCG positiva.

#### Resultados

La tasa de embarazo global fue del 54%. El análisis multivariado dio como resultado lo siguiente: en el 88% de los casos, la posición uterina fue en AVF con

relación a RVF, el análisis manifestó que esta variable no afecta los resultados (OR: 1,2; IC95%: 0,5-2,8,  $p=0,84$ ). El 10% de las pacientes utilizó pinza erina, y los resultados fueron no significativos (OR: 0,53; IC95%: 0,2-1,36;  $p=0,27$ ), al igual que el uso de la cánula metálica (6,5% de las pacientes) (OR: 1,39; IC95%: 0,3-4,41;  $p=0,78$ ), y el regreso de los embriones dentro del catéter al laboratorio (OR: 0,58; IC95%: 0,05-6,5;  $p=0,09$ ). Sin embargo, realizar la transferencia en el tercio medio (30%) o en el tercio superior (70%) demuestra tener una mayor relación con la tasa de embarazo (OR: 0,5 IC95%: 0,28-0,95;  $p=0,03$ ), así como la presencia de sangre dentro del catéter (5%) se relaciona de forma significativa con menores tasas de embarazo (OR: 0,19; IC95%: 0,04-0,95;  $p=0,04$ ) (TABLA I).

### Discusión

La TE es el último paso, y probablemente uno de los más importantes, en el tratamiento de la FIV/ICSI y requiere el adecuado trabajo conjunto de clínicos y embriólogos. El objetivo de una transferencia exitosa es depositar aséptica y atraumáticamente los embriones en una localización de la cavidad uterina donde estos tengan las mayores probabilidades de implantarse. Tanto si no se dispone de embriones con capacidad biológica para implantar como si el proceso de la transferencia es inadecuado, se producirá el fracaso del tratamiento.

Con el tiempo, distintos aspectos de la transferencia fueron adquiriendo una relevante importancia hasta el punto que, actualmente, se hace necesario que un centro de reproducción disponga de un protocolo de trabajo en la TE que evite la variabilidad clínica y permita actuar de la forma más adecuada en cada caso.

Además de la receptividad endometrial y la calidad embrionaria, en la TE pueden confluir variables que influyen sobre su eficacia, tales como la experiencia del clínico, transferencia ecoguiada, tipo de catéter, técnica de transferencia, presencia de moco o sangre en el catéter, contracciones uterinas o dificultad del procedimiento (1-4).

Un estudio prospectivo de cohortes reveló que la experiencia del clínico en transferencias posee un valor significativamente estadístico para el éxito de la técnica (5).

Inicialmente, la TE se efectuaba haciendo avanzar el catéter de transferencia con los embriones en su interior hasta que su punta contactaba con el fondo uterino;

acto seguido se retiraba 5-10 mm y se expulsaban los embriones hacia la cavidad uterina. Esta "transferencia a ciegas" tenía los inconvenientes de la subjetividad (se basaba en la capacidad del clínico para "sentir" la adecuada colocación del catéter) y de que el operador ignoraba cuándo el catéter había sido mal colocado, circunstancia esta que ocurría en el 20% de las veces.

El contacto con el fondo favorecía el sangrado y el estímulo de contracciones uterinas (6), que podrían expulsar los embriones transferidos fuera de la cavidad uterina, lo que originaba fallos o gestaciones ectópicas. Por estas razones, cuando las técnicas de TE evolucionaron hacia técnicas atraumáticas (evitando el contacto con el fondo uterino) comenzaron a mejorar los resultados precedentes.

En la actualidad, el "toque clínico" se refiere a las técnicas de TE efectuadas sin soporte de imagen durante la transferencia, pero en las que se evita el contacto con el fondo porque se dispone de información previa.

La TE ecoguiada reportada por primera vez a mediados de la década de 1980 surgió como un método de transferencia que pretendía facilitar la inserción atraumática del catéter y garantizar su ubicación correcta en la cavidad uterina.

Pero desde la primera descripción de Strickler y cols. (7), numerosos estudios han evaluado el efecto de la TE ecoguiada con sonda abdominal. Una revisión de Cochrane de 2010 (8), con 17 estudios randomizados y controlados, comparaba el ultrasonido frente al toque clínico y concluyó que con el ultrasonido se incrementó la tasa de embarazo (441/1254 vs. 350/1218; OR: 1,38; IC95% 1,16-1,64;  $p<0,0003$ ). Otros tres metaanálisis mostraban conclusiones similares (9-10).

La transferencia ecoguiada se ha asociado con una incidencia menor de embarazos ectópicos (EP) en algunos trabajos (11, 12), aunque no en otros (13, 14).

El análisis de las variables que intervienen en una transferencia es complejo, porque no existen criterios bien establecidos para distinguir una transferencia de otra, ni tan siquiera para determinar el impacto de las variables que regularmente registramos.

La localización intrauterina en la que debe depositarse el embrión es controvertida y puede considerarse como una variable más, ya que podría influir en las tasas de gestación.

Variable	Chi-square	OR	95%IC	p
Lugar de transferencia (medio-superior)	4,6	0,5	0,28-0,95	0,03
Sangre dentro del catéter	3,6	0,19	0,04-0,95	0,04
Posición uterina (AVF vs. RVF)	0,4	1,2	0,5-2,8	0,84
Ver línea endometrial	0,4	0,4	0,04-3,9	0,5
Regreso del catéter al laboratorio	0,4	0,58	0,05-6,5	0,09
Usar pinza erina	1,2	0,53	0,2-1,36	0,27
Usar SOFT	0,4	1,39	0,3-4,41	0,78

TABLA I

El modelo teórico demuestra que el embrión nunca puede quedar implantado en el fondo del útero, lo que respalda la observación de que la tasa de éxitos aumenta cuando el embrión se deposita en la zona media y no en el fondo uterino, favoreciéndose la implantación en las caras anterior o posterior, y coincide con el consenso de que la punta del catéter debe estar situada a unos 2 cm del fondo (15).

Tradicionalmente, la punta del catéter era llevada hasta 5-10 mm del fondo uterino. Sin embargo, varios estudios recientes sugieren que la transferencia más lejos del fondo puede ofrecer mejores resultados. Embriones depositados a menos de 5 mm del fondo ofrecen una disminución de la tasa de embarazo y un aumento en la tasa de ectópicos (16).

Coroleu y cols., en un trabajo en tres grupos de estudio (1° 10,2 ± 0,9 mm; 2° 14,6 ± 0,7 mm; y 3° 19,3 ± 0,8 mm), analizaron la influencia de la posición de la punta del catéter en relación con el fondo de la cavidad uterina; observaron que la tasa de implantación fue significativamente mayor en los grupos 2° y 3° comparada con la del 1° (17).

La presencia de moco o sangre en el exterior del catéter puede ser un signo indirecto de una transferencia difícil.

Un estudio randomizado sobre 530 transferencias para evaluar el efecto de eliminar el moco cervical demostró una diferencia significativa, no sólo en el porcentaje de embarazos clínicos cuando se limpió el moco cervical, respecto al grupo control (tasa de embarazo 39,2% vs. 22,6%), sino también en el porcentaje de implantación (20,5% vs. 12,2%) y de nacidos vivos (33,6% vs. 17,4%). El OR de embarazo en el grupo intervenido fue 2,27 respecto al grupo control (18). Otros estudios no han encontrado relación en el efecto de la contaminación del catéter por sangre o moco (19, 20), pero la evidencia más consistente sugiere que la presencia de sangre disminuye las tasas de implantación y embarazo en proporción directa con su cantidad (21). Por otra parte, la presencia de sangre en torno al catéter o en su interior también puede ser considerada una manifestación de técnica defectuosa y condicionar un detrimento del resultado. Puede poner de manifiesto que endocérvix o endometrio han resultado dañados y ser la causa de un daño al endometrio si contamina el medio de cultivo.

La presencia de sangre en el catéter, a menudo causada por una transferencia difícil, también se asocia con disminución de la tasa de embarazo y una mayor incidencia de embriones retenidos en el catéter.

Uno de los mecanismos por los cuales una TE difícil o traumática puede dificultar la implantación sería a través de la estimulación de las contracciones uterinas. Se ha puesto de manifiesto que la frecuencia de las con-

tracciones uterinas en torno al día de transferencia guarda relación inversa con el nivel circulante de progesterona y que a mayor frecuencia de las contracciones, menores tasas de implantación y embarazo. Las contracciones aumentan su frecuencia como consecuencia de una transferencia dificultosa o por el uso de una pinza de Pozzi (22). Las contracciones pueden iniciarse por el contacto del catéter con el fondo uterino o la manipulación cervical a través de la liberación de prostaglandinas (PG) y oxitocina.

Varios estudios han comparado la eficacia de los diferentes tipos de catéteres de transferencia, pero su elección sigue siendo un tema controvertido. Los catéteres firmes, más rígidos, facilitan la técnica, sobre todo en las transferencias difíciles, pero conllevan más sangrado, trauma y la estimulación de contracciones uterinas. En general, los catéteres "suaves", como el de Cook y Wallace, se prefieren a los "rígidos" como el TDT, Frydman, Tomcat, Tefcat y Rocket, ya que tienen menos probabilidades de lacerar el cuello uterino y el endometrio (23-25).

En dos metaanálisis, la utilización de catéteres blandos se asoció con una tasa de embarazo más alta que con los catéteres rígidos (26, 27). No parece existir diferencias de eficacia entre los diferentes catéteres suaves (28). De cualquier forma, si se hace necesario utilizar un catéter más rígido, se aconseja no sobrepasar el orificio cervical interno con la guía y pasar a su través un catéter suave.

## Conclusión

La transferencia embrionaria en el tercio superior del útero y la presencia de sangre dentro del catéter postransferencia son variables que afectaron significativamente los resultados de las tasas de embarazo. El uso de cánula metálica, pinza erina, la posición uterina y el regreso de embriones al laboratorio retenidos dentro del catéter no han demostrado ser variables que afecten los resultados en este estudio.

## Referencias

1. Schoolcraft W, Surrey E, Gardner D. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril*. 2001;76:863-70.
2. Hearn-Stokes RM, Miller BT, Scott L, Creuss D, Chackraborty PK, Segars JH. Pregnancy rates after embryo transfer depend of the provider at embryo transfer. *Fertil Steril*. 2000;74:80-86.
3. Coroleu B, Carreras O, Vaiga A, Martell A, Martínez F, Belil I, et al. Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2000;15:616-620.
4. Tang OS, Ng EHY, So WWK, Ho PK. Ultrasound-guided embryo transfer: a prospective randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2001;16:2310-2315.
5. Desparoir A, Capelle M, Banet J, Noizet A, Game-

- re M, Courbière B. Does the experience of the provider affect pregnancy rates after embryo transfer? *J Reprod Med.* 2011 Sep-Oct;56(9-10):437-43.
6. Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Robinson J, Maguinness SD. Embryo transfer— can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions? *Hum Reprod.* 1998;13:1540-6.
  7. Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *Hum Reprod.* 1997;12:963-6.
  8. Brown JA, Buckingham K, About-Setta A, Buckett W. Ultrasound versus “clinical touch” for catheter guidance during embryo transfer in women [review]. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2010; Jan 20(1):CD006107.
  9. Buckett WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril.* 2003;80:1037-41.
  10. Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Aboulghar MA, Serour GI. Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone? A systemic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Fertil Steril.* 2007;88:333-41.
  11. Garcia Velasco J, Isaza V, Martinez-Salazar J, Landazabal A, Requena A, Remohi J, et al. Transabdominal ultrasound guided embryo transfer does not increase pregnancy rates in oocyte recipients. *Fertil Steril.* 2002;78:534-9.
  12. Sallam HN, Sadek S. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2003;80:1042-6.
  13. Katariya KO, Bates GW, Robinson RD, Arthur NJ, Propst AM. Does the timing of mock embryo transfer affect in vitro fertilization implantation and pregnancy rates? *Fertil Steril.* 2007;88:1462-4.
  14. Matorras R, Urguijo E, Mendoza R, Corcostegui B, Exposito A, Rodriguez-Escudero FJ. Ultrasound guided embryo transfer improves pregnancy rates and increases the frequency of easy transfers. *Hum Reprod.* 2002;17:1762-6.
  15. Yaniv S, Jaffa AJ, Eytan O, Elad D. Simulation of embryo transport in a closed uterine cavity model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 May;144 Suppl 1:S50-60. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.02.019. Epub 2009 Mar 17.
  16. Pope CD, Cook EK, Army M, Novak A, Grow DR. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril.* 2004;81:51-8.
  17. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Martinez F, Parriego M, Hereter L, Perera N, Veiga A, Balasch J. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on the implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Human Reprod.* 2002;17:341-346.
  18. Moini A, Kiani K, Bahmanabadi A, Akhoond M, Akhlaghi A. Improvement in pregnancy rate by removal of cervical discharge prior to embryo transfer in ICSI cycles: a randomised clinical trial. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;51(4):315-20.
  19. Visschers BA, Bots RS, Peeters MF, Mol BW, van Dessel JH. Removal of cervical mucus: effect on pregnancy rates in IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online.* 2007;15:310-5.
  20. Moragianni VA, Cohen JD, Smith SE, et al. Effect of macroscopic or microscopic blood and mucus on the success rates of embryo transfers. *Fertil Steril.* 2010;3:570-3.
  21. Tiras B, Korucuoglu U, Polat M, Saltik A, Zeyneloglu HB, Yarali H. Effect of blood and mucus on the success rates of embryo transfers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Dec;165(2):239-42.
  22. Lesny P, Killick S, Robinson J, Raven G, Maguinness S. Junctional zone contractions and embryo transfer: is it safe to use a tenaculum? *Hum Reprod.* 1998;14:2367-70.
  23. Wood EG, Batzer FR, Go KJ, Gutmann JN, Corson SL. Ultrasound-guided soft catheter embryo transfers will improve pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2000;15:107-12.
  24. McDonald JA, Norman RJ. A randomized controlled trial of a soft double lumen embryo transfer catheter versus a firm single lumen catheter: significant improvements in pregnancy rates. *Hum Reprod.* 2002;17:1502-6.
  25. Sallam HN, Agameya AF, Rahman AF, Ezzeldin F, Sallam AN. Impact of technical difficulties, choice of catheter, and the presence of blood on the success of embryo transfer: experience from a single provider. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20:135-42.
  26. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2005;20:3114-21.
  27. Buckett W. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006;85:728-34.
  28. Saldeen P, Abou-Etta A, Bergh T, Sundstrom P, Holte J. A prospective randomized controlled trial comparing two embryo transfer catheters in an ART program. *Fertil Steril.* 2008;90:599-603.