

Selección embrionaria en la reproducción asistida

Jonay González Pérez

Biólogo. Unidad de Reproducción Humana. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Introducción

En 1978 nació la primera persona concebida mediante fecundación in vitro, Louise Brown. Para ello, el fisiólogo Robert G. Edwards (premio Nobel de Medicina y Fisiología en 2010, por su trabajo en fertilidad), el ginecólogo Patrick Steptoe y la primera embrióloga del mundo Jean Purdy necesitaron más de 100 transferencias de embriones para conseguir este gran hito.

En estas cuatro décadas la evolución de las técnicas de reproducción asistida (TRA) ha sido exponencial. La búsqueda de mejoras en los procedimientos y la tasa de implantación ha propiciado avances en la investigación sobre fisiología y metabolismo de los embriones, el desarrollo de técnicas como la ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection), la mejora de los medios de cultivo, el control de la calidad del aire del laboratorio, la incorporación de vitrificación de embriones y ovocitos, el desarrollo de test genéticos preimplantacional (PGT), la utilización de incubadores con tecnología timelapse, etc.

Uno de los aspectos más determinantes para este desarrollo ha sido la creciente demanda de las propias TRA, propiciadas principalmente por el incremento paulatino en las últimas décadas de la edad materna para tener un hijo¹. También sabemos que la concentración y recuento total de espermatozoides en zonas como Europa ha disminuido entre el 50-60% entre hombres no infértiles².

Todo esto nos lleva hoy en día a que los nacimientos por TRA en España supone un 9,5% del total, en el año 2019 (últimos datos publicados)^{3,4}.

La selección embrionaria

Uno de los aspectos determinantes en la posibilidad de gestación, además de la receptividad endometrial, es la calidad embrionaria. El método más habitual para valorar esta calidad embrionaria es la utili-

zación de parámetros morfológicos.

En España la mayoría de los profesionales utilizamos el cuaderno de embriología clínica de la Asociación para el estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR), "Criterios ASEBIR de Valoración Morfología de Ovocitos, Embriones Tempranos y Blastocistos Humanos"⁵. En él podemos encontrar la ponderación de datos morfológicos relacionados con la probabilidad de implantación, obteniendo una clasificación por cuatro categorías, de la A a la D (de mayor a menor probabilidad de implantación).

Recientemente, la tecnología ha permitido valorar al embrión no solo por su aspecto morfológico en determinados intervalos de tiempo, sino monitorizar su crecimiento durante el cultivo (Time-Lapse), obteniendo información morfológica y cinética del embrión. Para ello, se han desarrollado sistemas que pueden tomar imágenes de los embriones a intervalos cortos de tiempo y almacenarlas para su análisis. Esta nueva información ha permitido un aumento en el conocimiento de los eventos que tienen lugar en el desarrollo embrionario, tanto positivos como sobre todo negativos⁶.

Hoy en día también es posible utilizar inteligencia artificial para la selección del embrión de mayor capacidad de implantación para cada caso y poder optimizar los resultados de las TRA⁷.

Hay otros aspectos que también influyen en los resultados de las TRA, por ejemplo en una revisión Cochrane de 2021 sobre "Transferencias de embriones fresco versus congelados en la reproducción asistida"⁸ encuentran en embarazos de embriones congelados un aumento del riesgo de trastornos hipertensivos maternos durante el embarazo, tener para la edad gestacional un recién nacido grande y un mayor peso al nacer. Por tanto, además de la posible selección embrionaria es importante conocer el contexto de la TRA en la que se produjo el embarazo.

Test Genético Preimplantacional (PGT)

El PGT⁹ es una técnica utilizada como complemento de la Fecundación In Vitro (FIV) que se realiza en parejas y mujeres sin pareja con riesgo de transmitir a la descendencia alteraciones cromosómicas o genéticas, para seleccionar únicamente embriones libres de la alteración cromosómica o genética estudiada. En función del diagnóstico que buscamos podemos encontrar PGT-M, para enfermedades monogénicas (autosómicas dominantes, recesivas y ligadas al cromosoma X), PGT-SR, para alteraciones estructurales, y PGT-A para aneuploidías, pudiéndose combinar los diferentes tipos en función del caso clínico. También existe la posibilidad del estudio de una enfermedad combinada con antígenos de histocompatibilidad (HLA), pero tiene que haber una indicación y autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, según lo establecido en el artículo 12.b de la Ley 14/2006, de 26 de mayo.

Además, se intentan minimizar la manipulación embrionaria y poner a punto técnicas como el PGT-A no invasivo¹⁰, que evitaría la biopsia del embrión o blastocisto. Esto es posible porque se sabe que existe ADN del embrión en el propio medio de cultivo donde se desarrolla.

Con la idea de adelantarnos a algunas de estas situaciones, que en muchas ocasiones desconocemos, en las consultas de reproducción se informa a la pareja o mujer con deseo reproductivo de la posibilidad de realizar estudios de portadores¹¹ previos a la realización de las TRA. Son estudios de cribado, dirigidos a conocer el estatus de portador o no portador de determinadas enfermedades monogénicas prevalentes (al menos tasas portadores de 1/100), de herencia autonómica recesiva o recesiva ligada al cromosoma X. El riesgo reproductivo se establece entre los progenitores biológicos realizando un "matching" (emparejamiento de datos genómicos). Permite adelantarnos en la toma de decisiones, de manera que podemos maximizar las opciones reproductivas de carácter anticipatorio, por ejemplo, si se utilizan gametos de donante se buscaría uno sin riesgo y en

caso de gametos propios se recomendaría la realización de un PGT-M.

¿Dónde estamos?

En España, en los últimos veinte años, hemos pasado de una tasa de partos múltiples por TRA del 31,8% al 8,3%, gracias a la reducción de embriones transferidos de 2,7 a 1,33 de media en el mismo periodo (2001 vs. 2019)^{3,12}. Todo esto es gracias a mejores técnicas de crioconservación (vitrificación) de manera que podemos reducir el número de embriones transferidos y mantener buenas tasas acumuladas de nacido vivo disminuyendo los embarazos múltiples¹³.

Por tanto, la tendencia es la transferencia electiva de un embrión (TES-1), debido a que las tasas acumuladas de embarazo (embriones transferidos en fresco más embriones congelados) son equiparables al tener unos resultados de supervivencia óptimos con la vitrificación. Además, tenemos que tener en cuenta los mejores resultados perinatales, menores complicaciones maternas durante el embarazo (hipertensión, diabetes, etc.) y el menor coste hospitalario de los partos únicos. Esta medida trae consigo también una reducción del gasto sanitario público¹⁴.

Conclusión

Las TRA han sufrido un crecimiento exponencial en las últimas décadas por diversas razones, que ha venido acompañado de un mayor conocimiento de la evolución embrionaria y mejores condiciones del cultivo, además de una optimización de los resultados y minimizando la manipulación.

La selección embrionaria nos permite reducir el tiempo de consecución de embarazo y, en combinación con la TES-1, tener una buena tasa de niño sano en casa.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1579#!tabs-grafico>
2. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-

- regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):646-659.
- Ministerio de Sanidad. Registro Nacional de Actividad 2019-Registro SEF. Disponible en: https://www.registrosef.com/public/docs/sef2019_IAFIVm.pdf
 - Redacción ConSalud. (14 de mayo de 2022). Aumentan un 1,3% los nacimientos por tratamientos de fecundación in vitro e inseminación artificial. ConSalud.es. Disponible en: https://www.consalud.es/pacientes/aumentan-13-nacimientos-tratamientos-fecundacion-inseminacion-artificial_103855_102.html
 - ASEBIR. Criterios ASEBIR de Valoración Morfológica de Oocitos, Embriones Tempranos y Blastocistos Humanos. 2015: 3ª Edición. Disponible en: <http://asebir.com/cuadernos-asebir/criterios-asebir-de-valoracion-morfologica-de-oocitos-embriones-tempranos-y-blastocistos-humanos/>
 - Liu Y, Qi F, Matson P, Morbeck DE, Mol BW, Zhao S et al. Between-laboratory reproducibility of time-lapse embryo selection using qualitative and quantitative parameters: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2020 Jun;37(6):1295-1302.
 - Dimitriadis I, Zaninovic N, Badiola AC, Bormann CL. Artificial intelligence in the embryology laboratory: a review. *Reprod Biomed Online*. 2022 Mar;44(3):435-448.
 - Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 4;2(2):CD011184.
 - ESHRE PGT Consortium Steering Committee, Carvalho F, Coonen E, Goossens V, Kokkali G, Rubio C, Meijer-Hoogeveen M, Moutou C, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. *Hum Reprod Open*. 2020 May 29;2020(3):hoaa021.
 - Tomic M, Vrtacnik Bokal E, Stimpfel M. Non-Invasive Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy and the Mystery of Genetic Material: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 25;23(7):3568.
 - Abulí A, Boada M, Rodríguez-Santiago B, Coroleu B, Veiga A, Armengol L et al. NGS-Based Assay for the Identification of Individuals Carrying Recessive Genetic Mutations in Reproductive Medicine. *Hum Mutat*. 2016 Jun;37(6):516-23.
 - Lafuente R. Reduciendo la incidencia de parto múltiple en España. Blog del Registro de la Sociedad Española de Fertilidad. Recuperado el 22 de mayo de 2022 de <https://registrosef.wordpress.com>. Disponible en: https://registrosef.files.wordpress.com/2022/05/reduciendo-incidencia-parto-multiple_rlafuente.pdf
 - Kamath MS, Mascarenhas M, Kirubakaran R, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 21;8(8):CD003416.
 - Peeraer K, D'Hooghe TM, Vandoren C, Trybou J, Spiessens C, Debrock S, De Neubourg D. A 50% reduction in multiple live birth rate is associated with a 13% cost saving: a real-life retrospective cost analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017 Sep;35(3):279-286.

