Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2018 septiembre;86(9):597-605.

Resultados de un programa de reproducción asistida con transferencia de embriones en día 4

Results of an assisted reproduction program with embryo transfer on day 4.

Paloma Neri-Vidaurri,[1] Erika M Rojas-Hernández,[2] Alberto Vielma-Valdez,[3] Claudio Serviere-Zaragoza,[4] Ranferi Gaona-Arreola[5]

Resumen

OBJETIVO: Conocer las repercusiones en la reproducción de la aplicación de un programa de trasferencia embrionaria en día 4 y compararlas con trasferencias en día 3 y día 5.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo efectuado en parejas a quienes se aplicó un procedimiento de FIV-ICSI entre marzo de 2015 y julio de 2017. Criterios de inclusión: pacientes de todas las edades, ciclos capturados y trasferidos en fresco y con todos los factores de infertilidad. Criterios de exclusión: casos de ovodonación, ciclos en donde no hubiera embriones a trasferir y ciclos en donde la trasferencia embrionaria fue difícil. Para fines de estudio la población se dividió en tres grupos: grupo A con trasferencia en día 3; grupo B con trasferencia en día 4 y grupo C con trasferencia en día 5. El soporte de fase lútea para los tres grupos fue con progesterona por vía vaginal durante 14 días. Se evaluaron las tasas de embarazo por día de trasferencia con el número de embarazos clínicos respecto del número de trasferencias efectuadas y los resultados se compararon con χ^2; se consideró diferencia significativa el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS: Se estudiaron 306 parejas. Grupo A: 205 pacientes trasferidas en día 3; grupo B: 62 pacientes trasferidas en día 4; grupo C: 39 pacientes trasferidas en día 5. Se encontró una diferencia significativa ($p = 0.035$) entre la tasa de embarazo en día 3 y 4 para pacientes mayores de 40 años (11.4 y 31.6%, respectivamente). En todas las edades se observó una tendencia al incremento en la tasa de embarazo cuando la trasferencia embrionaria se llevó a cabo en día 4.

CONCLUSIONES: La trasferencia embrionaria en día 4 de desarrollo puede considerarse una opción más. En este ensayo hubo mejores resultados con respecto a las trasferencias efectuadas en día 3. Es una alternativa viable en trasferencias efectuadas en día 5 con tasas de embarazo muy similares y, en este estudio, incluso mayor.

PALABRAS CLAVE: Tasa de embarazo; fase lútea; trasferencia embrionaria.

Abstract

OBJECTIVE: To know the reproductive results in an embryo transfer program on day 4 and compare them with transfers in D3 and D5

MATERIALS AND METHODS: A prospective analysis comprised a period from March 2015 to July 2017, with 306 couples undergoing an IVF / ICSI procedure and who met the inclusion criteria (patients of all ages, cycles captured and transferred in fresh and patients with all the factors of infertility) and exclusion (cases of ovodonation, cycles in which there were no embryos to be transferred and cycles in which embryo transfer was difficult). The population was divided into 3 groups: Group A with transferred on day 3; Group B with transferred on day 4) and Group C with transferred on day 5 (TE D5). The luteal phase support for the 3 groups was with progesterone vaginally for 14 days. Pregnancy rates per transfer day were evaluated with the number of clinical pregnancies regarding the number of transfers made and comparing the results with a chi-square test considering significant differences with $p < 0.05$.

RESULTS: We analyze 306 couples. Group A with 205 patients transferred on day 3 (TE D3); Group B with 62 patients transferred on day 4 (TE D4) and Group C with 39 patients transferred on day 5 (TE D5). A significant difference ($p = 0.035$) was found

[1] Directora del laboratorio de estudios in vitro.
[2] Subdirectora del laboratorio de estudios in vitro.
[3] Coordinador médico.
[4] Subdirector.
[5] Director.
Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

Recibido: mayo 2018
Aceptado: junio 2018

Correspondencia
Paloma Neri Vidaurri
palnevi@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Neri-Vidaurri P, Rojas-Hernández EM, Vielma-Valdez A, Serviere-Zaragoza C, Gaona-Arreola R. Resultados de un programa de reproducción asistida con transferencia de embriones en día 4. Ginecol Obstet Mex. 2018 septiembre;86(9):597-605.
DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i9.2179

between the pregnancy rate on day 3 and 4 for patients over 40 years of age (11.4% and 31.6% respectively), however, an increase tendency was observed at all ages. in the pregnancy rate when the embryo transfer takes place on day 4.

CONCLUSIONS: The embryo transfer on day 4 of development can be considered as one more option, to present better results with respect to the transfers made on day 3, and a very viable alternative in transfers made in D5 with very similar pregnancy rate and in this even greater study.

KEYWORDS: Pregnancy Rate; Luteal phase; Embryo transfer.

ANTECEDENTES

La eficacia actual de las técnicas de reproducción asistida depende de la incorporación de los avances tecnológicos a los laboratorios de fertilización in vitro, del desarrollo de condiciones óptimas de cultivo que favorezcan mejor calidad embrionaria y de la decisión tomada acerca del día y cantidad de embriones a trasferir.[1] Existe una cantidad considerable de publicaciones relacionadas con los criterios de selección de embriones en día 3 en donde, en general, las conclusiones concuerdan en que la cantidad de embriones,[2] el porcentaje de fragmentación,[3] tamaño y forma de las células,[4] tasa de división celular[5] y la multinucleación de los blastómeros siguen siendo los principales indicadores de calidad para la selección de embriones en día 3.[6] Para el estadio de blastocisto en día 5, el grado de expansión, la morfología del trofoectodermo[7] y la morfología de la masa celular interna son los principales indicadores para la selección embrionaria en día 5.[8] En algunos casos esos parámetros se han combinado con los que han incorporado los criterios de selección pronuclear de cigotos[9] o, también, con las observaciones efectuadas en la evaluación en día 3,[10,11] con el fin de crear un sistema de selección y mejorar la habilidad para seleccionar el embrión con mayor potencial de implantación.

Existe la tendencia de llevar a cabo la mayor parte de las trasferencias embrionarias en día 5 de cultivo porque se considera que hay mejor sincronía del endometrio con el estadio embrionario: se minimiza la exposición del embrión al ambiente de hiperestimulación, se asegura la activación del genoma embrionario y se obtienen mejores tasas de embarazo.[8] A pesar de esto aún sigue haciéndose un número importante de trasferencias en día 3, sobre todo por el riesgo potencial de un arresto in vitro de la división celular que impide que los embriones lleguen al estadio de blastocisto; esto resulta en la cancelación de la trasferencia embrionaria.

Durante el cultivo embrionario hacia blastocisto, el primer paso es la compactación de los blastómeros, que se caracteriza por la mayor superficie de contacto célula-célula debido al aumento de las uniones adherentes (cadherinas), desmosomas y uniones estrechas. El segundo paso es la activación del genoma embrionario. El genoma materno es la base del desarrollo desde la fecundación hasta poco menos del desarrollo en 8 células, por esto una evaluación óptima de la calidad embrionaria para predecir el potencial de implantación no podría efectuarse en un día 3 de cultivo.[12]

El perfeccionamiento de los medios de cultivo y de la tecnología basada en incubadoras ha permitido mejorar el cultivo y desarrollo de embriones a estadios más avanzados al día 3, lo que favorece la mejor selección embrionaria

DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i9.2179

que se refleja en mayores tasas de implantación. A pesar de estos avances, la trasferencia en día 5 aún posee el riesgo potencial de un arresto o de una mala calidad embrionaria in vitro.

Las trasferencias efectuadas en estadio de mórula (día 4) podrían tener ventajas similares a las del estadio de blastocisto, porque ambos estadios activan el genoma embrionario. Además, hay mejor sincronización entre el estadio embrionario y el ambiente uterino comparado con estadios en día 3.[13] En la mayor parte de los centros de reproducción asistida la trasferencia de embriones en día 4 es poco considerada como opción, quizá debido a que no existe un criterio morfológico convencional para los estadios de mórula.[14] A pesar de ello, en publicaciones recientes se ha demostrado la correlación entre la morfología del estadio de compactación, las tasas de implantación o el potencial de desarrollo embrionario[14,15] y entre la calidad embrionaria en día 4 y la formación a blastocisto.[16-19]

El objetivo de esta investigación fue: conocer las repercusiones en la reproducción de la aplicación de un programa de trasferencia embrionaria en día 4 y compararlas con trasferencias en día 3 y día 5.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo efectuado en parejas atendidas en el Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana, Hospital Ángeles México, Ciudad de México, a quienes se aplicó un procedimiento de FIV-ICSI entre marzo de 2015 y julio de 2017. Criterios de inclusión: pacientes de todas las edades, ciclos capturados y trasferidos en fresco y con todos los factores de infertilidad. Criterios de exclusión: casos de ovodonación, ciclos en donde no hubiera embriones a trasferir y ciclos en donde la trasferencia embrionaria fue difícil.

Las parejas se evaluaron con los estudios de laboratorio básicos antes de ingresar al programa de FIV-ICSI. Luego de discutir y aceptar el caso por el comité de ética se llevó a cabo la hiperestimulación ovárica controlada en forma individualizada, siguiendo un protocolo convencional con r-FSH (Puregón Pen-Organon MSD® 200 a 350 UI) o menotropinas (Merapur, Ferring® 150 UI) y antagonistas de la GnRH (Orgalutran®-Organon MSD 0.25 mg).

La dosis de gonadotropinas se determinó en cada paciente dependiendo de su edad, concentraciones de FSH basal y número de folículos antrales. El antagonista de GnRH se administró cuando el folículo mayor alcanzó 12 mm de diámetro y el disparo se efectuó con u-hCG (Pregnyl®-Organon MSD 10,000UI IM) cuando el tamaño folicular fue entre 16 y 18 mm; 36 horas después se programó la captura ovular. El soporte de fase lútea se llevó a cabo con progesterona micronizada a dosis de 400 mg al día, por vía vaginal, iniciando el día de la captura y durante las 12 semanas de gestación en los casos de embarazo clínico.

La muestra seminal se obtuvo por masturbación en un recipiente estéril, en donde se realizó la licuefacción después de permanecer 30 minutos a 37 °C. Enseguida se tomó una espermatobioscopia directa para determinar que la muestra estuviera dentro de los parámetros normales, sobre todo en concentración y movilidad. Enseguida se depositó la muestra en un tubo cónico (Falcon 2099®) y se lavó con medio de cultivo HTF con hepes (Irvine Scientific®) complementado con HSA al 10%, previamente atemperado a 37 °C, durante 5 minutos a 1500 rpm. Se desechó el sobrenadante, se agregaron 1-2 mL de medio de cultivo y se llevó a cabo la capacitación espermática de acuerdo con las técnicas convencionales.

Los ovocitos obtenidos se inseminaron por las técnicas de FIV o ICSI según el caso y se incu-

baron en gotas de 30 µL medio Global® Total® w/HSA (LifeGlobal®) a 37°C, 6.5% de CO_2 y 5% de O_2. Dieciocho horas después se corroboró la fertilización, se confirmó la existencia de dos pronúcleos en el citoplasma y la expulsión del segundo cuerpo. Los cigotos volvieron a cultivarse en gotas de 30 µL de medio nuevo Global® Total® w/HSA (LifeGlobal®) y se observaron hasta las 72 horas, cuando se evaluó la calidad embrionaria de acuerdo con los criterios de Veeck.[20] Para los casos en donde se llevó el cultivo embrionario a día 4 y día 5, los embriones en 8 células volvieron a cultivarse en gotas de 30 µL de medio nuevo Global® Total® w/HSA (LifeGlobal®).

La población de estudio se dividió en: grupo A: trasferencia en día 3; grupo B: trasferencia en día 4 y grupo C: trasferencia en día 5.

Para los casos en los que se transfirió en día 3 el criterio de selección fue: tener al menos 3 embriones (del total embriones desarrollados) en 8 células, con blastómeros del mismo tamaño y sin fragmentación. Para los casos de trasferencia en día 4, el criterio de selección fue, también, tener al menos 3 embriones desarrollados en mórula (del total de embriones desarrollados), compactados o con cavitación temprana. Para los casos en trasferencia en día 5 el criterio de selección fue: blastocistos expandidos grado 3-4, masa celular interna tipo A y trofoectodermo tipo A, según los criterios establecidos de Gardner.[21]

Para corroborar si las diferencias en los resultados son estadísticamente significativas y si existe una ventaja real de realizar trasferencias embrionarias en día 4, se compararon con χ^2; se consideró diferencia significativa el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

En el **Cuadro 1** se muestra el número de trasferencias embrionarias efectuadas en día 3 (**Figura 1**), día 4 (**Figura 2**) y día 5 (**Figura 3**) en donde se observa que la mayor parte de las trasferencias de embriones se realizaron en día 3 seguidas por las trasferencias en día 4 y, por último, trasferencias en día 5 (205, 62 y 39, respectivamente). La edad de las pacientes de los tres grupos fue homogénea (36.55 ± 4.63; 36.79 ± 4.41; 35.36 ± 4.63). La decisión de llevar a un día de cultivo día 4 o día 5 se tomó no con base en la edad de la paciente sino conforme a los criterios de selección de la morfología embrionaria.

El número de embriones trasferidos fue menor en día 3 a día 4 y a día 5 (3 ± 0.74 *vs* 2.44 ± 0.53 vs 2.24 ± 0.43) debido al mayor potencial de implantación que desarrollan los embriones posterior a un día de cultivo a día 3. Por lo que se refiere a la tasa de embarazo durante estos 13 meses de estudio, se observó que la trasferencia embrionaria en día 4 tiene resultados muy similares a la trasferencia en día 5 (40.32 y 41.03%) con diferencias estadísticamente significativas si se compara con las trasferencias en día 3 (40.32 *vs* 30.24%).

En el análisis estadístico anual (**Figura 4**) se observó que en el primer año, cuando se implementó la trasferencia embrionaria en día 4, se obtuvieron las tasas de embarazo más altas (45.2%) con respecto al día 3 y 5 (31.0 y 30.0%).

Siguiendo con esta práctica se observó un comportamiento directamente proporcional al día de trasferencia día 3, día 4 y día 5 (28.1, 34.6 y 40.9%, respectivamente) y, después, una tendencia a tener las mejores tasas de embarazo en día 5 (57.1%) que en día 3 y día 4 (37.5 y 40.09%). Sin embargo, al obtener el promedio de los 3 años, las tasas de embarazo se asemejan más en día 4 y día 5 (40.3 y 41.0%) que en día 3 (30.2%).

Al subdividir los tres grupos de día de trasferencia (día 3, día 4 y día 5) por grupos de edad: ≤ 34

DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i9.2179

Cuadro 1. Trasferencias embrionarias efectuadas y tasa de embarazo

Día de trasferencia embrionaria	Tasa de trasferencias	Edad	Embriones trasferidos	Tasa de embarazo
Día 3	205	36.55 ± 4.63	3 ± 0.74	30.24%
Día 4	62	36.79 ± 4.41	2.44 ± 0.53	40.32%
Día 5	39	35.36 ± 4.63	2.24 ± 0.43	41.03%

Valores ± desviación estándar.

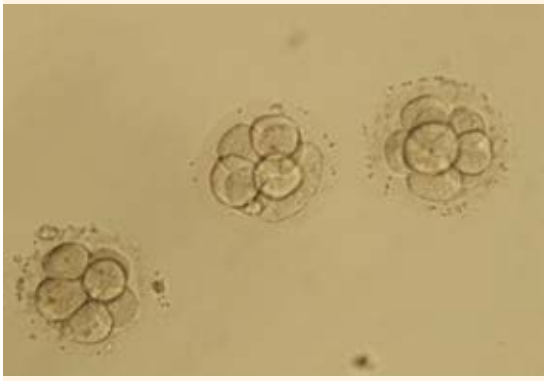


Figura 1. Desarrollo embrionario en día 3: mínimo contacto célula-célula. Las membranas de los blastómeros se distinguen fácilmente.

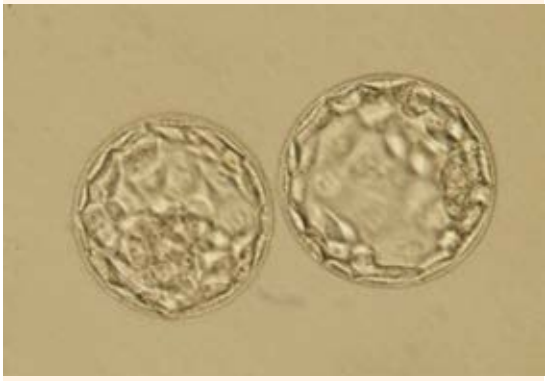


Figura 3. Desarrollo embrionario en día 5. Se observan blastocistos completamente expandidos con una masa celular interna y células del trofoectodermo.

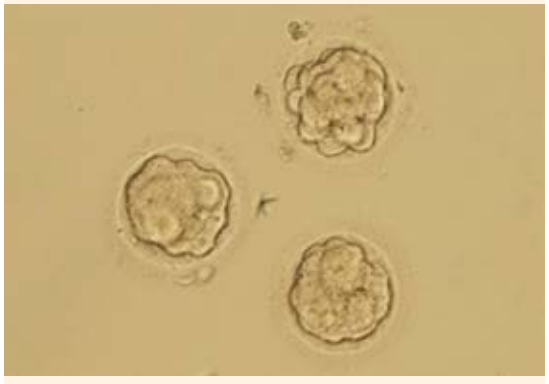


Figura 2. Desarrollo embrionario en día 4. Las mórulas se observan totalmente compactadas en donde ya casi es imposible distinguir los blastómeros.

años, 35 a 39 años y ≥ 40 años se observan los siguientes datos: **Figura 5**

En mujeres más o menos menores de 34 años las mejores tasas de embarazos se obtuvieron en días 4 y 5 (47 y 45%), aunque la diferencia con respecto al día 3 (33%) no fue estadísticamente significativa sí se observa un aumento considerable.

En mujeres entre 35 y 39 años los resultados fueron diferentes, las mejores tasas de embarazo se observaron en día 3 y, nuevamente, en día 4 (33 y 42%) con respecto a las trasferencias realizadas en día 5 (18%), también, la tasa de embarazo en día 3 se mantuvo tanto para las pacientes ≤ 34 años como para 35 a 39 años (33%).

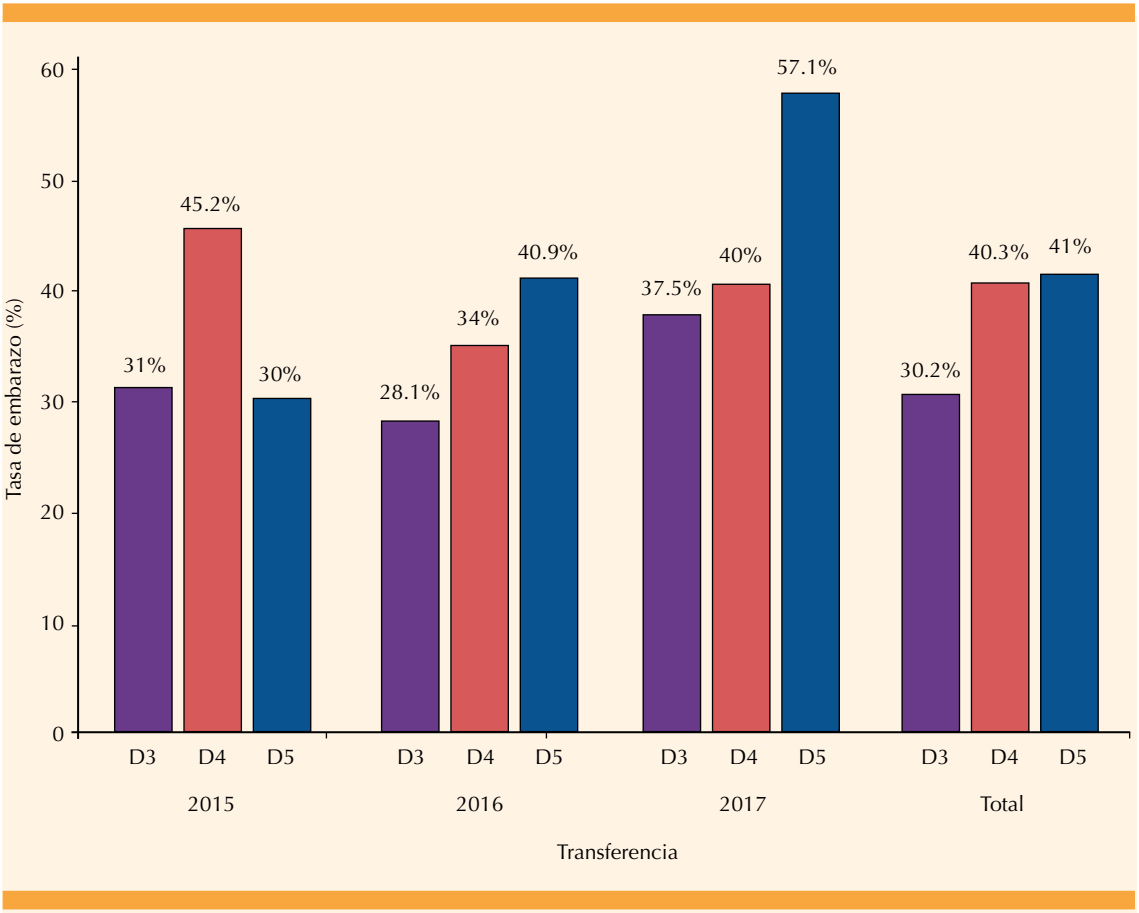


Figura 4. Tasa de embarazo por día de trasferencia embrionaria (D3, D4 y D5) anual. En el análisis total los días 4 y 5 reportan, prácticamente, la misma tasa de embarazo que en día 3.

Y para las mujeres mayores de 40 años las mejores tasas de embarazo se obtuvieron, reiteradamente, en día 4 y día 5 (32 y 25%) con respecto a las trasferencias en día 3 en donde, en esta ocasión, sí hubo una diferencia estadísticamente significativa (11%; $p < 0.05$).

Al parecer existe la ventaja de conseguir tasas de embarazo altas al realizar las trasferencias embrionarias en día 4 para toda la población de pacientes.

DISCUSIÓN

La evaluación de la morfología del embrión en diferentes estados de desarrollo sigue siendo la principal herramienta para elegir el o los embriones a trasferir, sobre todo en día 3 y día 5 de cultivo. A partir de 1994 comenzaron los reportes de trasferencias con éxito efectuadas en día 4[22,23,24] pero sigue siendo aún un día poco considerado para trasferir.

La carencia de criterios rutinarios de evaluación de embriones en día 4, ya sea en estadio de mórula o compactación, para seleccionar los mejores embriones hace que este estadio sea más difícil de considerar que en día 3 y día 5. La trasferencia en día 3 también tiene algunos aspectos adversos: la activación del genoma embrionario ocurre alrededor del día 3 por lo

DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i9.2179

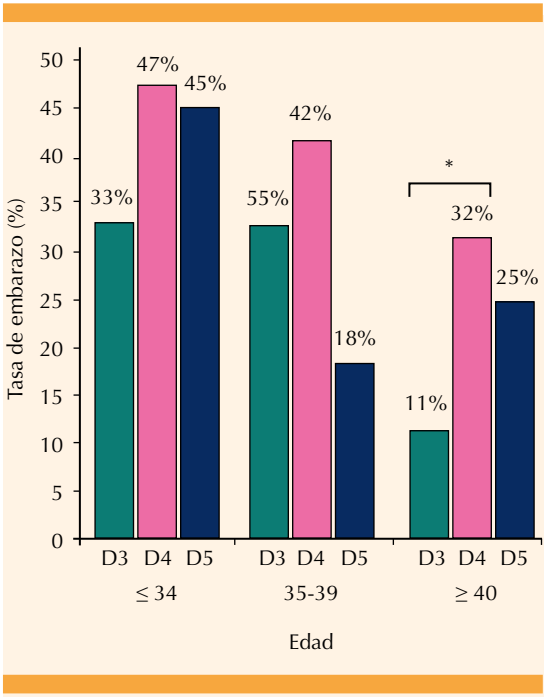


Figura 5. Tasa de embarazo por grupos de edad. En los tres grupos de edad la trasferencia en día 4 tuvo las tasas de embarazo más altas con un comportamiento normal conforme a la edad. En el grupo de ≥ 40 años la diferencia con día 3 es estadísticamente significativa.

que, un embrión que no ha activado su genoma y no se ha hecho evidente en su morfología, es un embrión con un alto riesgo de ser no viable.[15] Derivado de nuestro estudio sugerimos efectuar la trasferencia de embriones en día 4 de cultivo porque es una opción flexible y aceptable que para los días de trasferencia en día 3 y cuando se tiene duda del potencial de desarrollo del embrión para llevarlos a un día 5.

La selección embrionaria en día 4 tiene ventajas similares a las observadas en la selección de blastocistos, pero sin la necesidad de extender el cultivo in vitro. La selección embrionaria en estadio de mórula puede usarse como una opción más natural y más cercana al estadio de blastocisto o cuando no se quiera llevar los embriones a este día de cultivo. En nuestro estudio las pacientes seleccionadas para trasferencia en día 4 o 5 fueron las que tuvieron entre 2-5 embriones de buena calidad en día 3. De acuerdo con un estudio prospectivo efectuado en Francia, la tasa de trasferencias canceladas fue considerablemente alta en trasferencias intencionadas para día 5 (12%).[25] En nuestro estudio no hubo trasferencias canceladas porque teníamos los criterios de selección embrionaria y la opción ante la duda de que los embriones llegaran a blastocisto se transfirieron en día 4.

El número de embriones trasferidos fue menor en mórula, lo que disminuyó la posibilidad de gestaciones múltiples, es decir, la trasferencia en día 4 confiere, aparte de esta ventaja, tasas de embarazo similares a día 5 porque en este estadio es cuando exactamente llegan in vivo al útero, no en día 3 ni en día 5.[26]

Las mórulas también pueden arrestar su desarrollo a blastocisto pero la activación de la expresión del genoma embrionario sigue siendo el principal paso crítico, y no afecta el desarrollo a blastocisto. De acuerdo con estudios previos, 59.2% de los embriones de buena calidad en día 3 desarrollan mórulas de buena calidad en día 4, mientras que 47% de los embriones de buena calidad en día 3 desarrollan blastocisto de buena calidad en día 5.[27]

Los hallazgos de nuestro estudio son muy similares a los reportados por Sang y Buster,[25,26] quienes efectuaron un estudio retrospectivo y compararon las tasas de embarazo de embriones seleccionados en día 4 *vs* día 5, con una tasa de embarazo clínico de 51.5 *vs* 51.8% (p = 0.97) y 40.7 *vs* 44.6%, respectivamente. Esos investigadores señalan que la trasferencia en estadio de mórula tiene ventajas potenciales, similares a la trasferencia de blastocistos asociada con la selección del embrión y la sincronización entre el embrión y el ambiente uterino que evita una

probable cancelación embrionaria en día 5 y, sobre todo, mantiene las tasas de embarazo.

Al contrario de nuestros resultados, el grupo de Nada[13] no encontró diferencia significativa en la tasa de embarazo entre la trasferencia en día 3 (37%) y la del día 4 (31.4%). Consideraron la edad, la duración de la infertilidad y el número de ovocitos capturados, comparado con trasferencia en día 5 con 26.2%; concluyeron que la trasferencia en estadio de mórula no afecta el embarazo en ciclos in vitro. Quizá en este estudio no se seleccionaron los embriones de manera adecuada porque sus tasas de embarazo, de hecho, son las más bajas reportadas en la bibliografía con trasferencia en día 5.

Fabozzi[16] describió un sistema para la selección de embriones en estadio de mórula y determinó su eficacia en la tasa de desarrollo a blastocisto. Los parámetros de mayor consideración fueron: el grado de compactación y la tasa de desarrollo, de manera que las primeras mórulas tuvieron, incluso, 87.2% de posibilidades de formar blastocistos en día 5 comparadas con mórulas con retraso en el desarrollo. Por tanto, si estas mórulas se transfieren las probabilidades de llegar a blastocisto y producir un embarazo son muy altas.

Ahora bien, con el desarrollo de la técnica de *time-lapse* para evaluar el desarrollo embrionario. Algunos autores mantienen la idea de que los embriones que no alcanzan el estadio de blastocisto en cultivo podrían haber dado lugar a gestaciones viables si se hubieran trasferido en estadios tempranos, aunque no hay artículos publicados que sustenten esa teoría.[28,29] Al investigar parámetros clave en la selección embrionaria, otros estudios no encuentran diferencias en estadios tempranos, pero sí en el inicio de compactación, blastulación y tiempo de expansión del blastocisto,[30] que es más lento en embriones genéticamente incorrectos.

La compactación celular es otro evento dinámico que ocurre en el desarrollo embrionario, en mórula. Estudios de *time-lapse* muestran que la compactación temprana (antes de 8 células) es un indicador de baja probabilidad de desarrollo óptimo al día 5 (18.8% tasa de blastocisto de buena calidad), relacionada con mayor número de células multinucleadas debido a la asincronía en la división celular por fallas en la citocinesis. El 86.1% de los embriones comienzan a compactarse a partir de 8 células, y es en este estadio donde con más frecuencia se inicia (22.6%). La tasa de blastocisto de buena calidad en este grupo de embriones es de 49.5%.[12]

CONCLUSIONES

La trasferencia embrionaria en día 4 de desarrollo puede considerarse una opción más. En este ensayo hubo mejores resultados con respecto a las trasferencias efectuadas en día 3. Es una alternativa viable en trasferencias efectuadas en día 5 con tasas de embarazo muy similares y, en este estudio, incluso mayor.

REFERENCIAS

1. Text Book of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction. Bourn Hall Guide. Peter R Brinsden. 3a ed. Londres: Taylor & Francis Group.
2. Ziebe S, et al. Embryo morphology or cleavage stage: how to select the best embryos for transfer after in-vitro fertilization. Hum. Reprod. 1997;12:1545-9.
3. Alikani M, et al. Human embryo fragmentation in vitro and its implications for pregnancy and implantation. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00092-8
4. Vilska S, Tiitinen A, Hyden-Granskog C. et al. Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. Hum. Reprod. 1999;14:2392–5.
5. De Placido G, et al. High outcome predictability after IVF using a combined score for zygote and embryo morphology and growth rate. https://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2402
6. Rienzi L, et al. Significance of morphological attributes of the early embryo. https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61676-8

DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i9.2179

7. Hill MJ. Trophectoderm grade predicts outcomes of single-blastocyst transfers. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.003
8. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 1999;11:307– 11.
9. Scott LA, Smith S. The successful use of pronuclear embryo transfers the day following oocyte retrieval. Hum. Reprod. 1988;13:1003–13.
10. Stoop D, et al. Should a single blastocyst transfer policy be a clinical decision, or should it depend on the embryological evaluation on day 3? https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-60
11. Lan KC, et al. The predictive value of using a combined z-score and ay 3 embryo morphology score in the assessment of embryo survival on day 5. https://doi.org/10.1093/humrep/deg239
12. Herrera Saura R. Estudio cinematográfico de parámetros morfológicos del pre-embrión humano. Tesis Doctoral. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, 2015
13. Nada AM, et al. Morula transfer as alternative to blastocyst transfer or day 3 transfer: is there a role? doi: 10.1097/01.EBX.0000458877.10672.6c
14. Huisman GJ, et al. A comparison of in vitro fertilization results after embryo transfer after 2, 3 and 4 days of embryo culture. Fertil Steril. 1994;61:970-1.
15. Braude P, et al. Human gene expression first occurs between the four- and eight-cell stages of preimplantation development. Nature. 1998;332:459-61.
16. Fabozzi G, et al. Morphological assessment on day 4 and its prognostic power in selecting viable embryos for transfer. https://doi.org/10.1017/S0967199415000404
17. Ebner T, et al. Morphological analysis at compacting stage is a valuable prognostic tool for ICSI patients. https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60425-7
18. Tao J, et al. The neglected morula/compact stage embryo transfer. https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1513
19. Feil D, et al. Day 4 embryo selection is equal to day 5 using a new embryo scoring system validated in single embryo transfers. https://doi.org/10.1093/humrep/dem419
20. Veek L. An atlas of human gametes and conceptuses. Parthenon Publishing. London. 1998;215.
21. Gardner DK, et al**.** Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00518-5
22. Goto Y, et al. Relationship between the day of embryo transfer and the outcome in human in vitro fertilization and embryo transfer. J. Assist. Reprod. Genet. 1994;11:401-4.
23. Feil D, et al. Day 4 embryo selection is equal to Day 5 using a new embryo scoring system validated in single embryo transfers. https://doi.org/10.1093/humrep/dem419
24. Pantos K, et al. Day 4 versus day 3 embryo transfer: a prospective study of clinical outcomes. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.056
25. Sang MK, et al. Clinical outcomes of elective single morula embryo transfer versus elective single blastocyst embryo transfer in IVF-ET. https://doi.org/10.1007/s10815-012-9736-8
26. Buster JE, et al. Biologic and morphologic development of donated human ova recovered by nonsurgical uterine lavage. Am J Obstet Gynecol 1985; 153:211-17.
27. Rijnders PM, Jansen CAM. The predictive value of day 3 embryo morphology regarding blastocyst formation, pregnancy and implantation rate after day 5 transfer following in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1998;13:2869-73.
28. Sun-Hee L, et al. Comparison of the clinical outcomes of day 4 and 5 embryo transfer cycles. https://doi.org/10.5653/cerm.2013.40.3.122
29. Grifo J, et al. The practice of in vitro fertilization according to the published literature. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.021
30. Campbell A, et al. Modelling a risk classification of aneuploidy in human embryos using non-invasive morphokinetics. . https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.02.006

Puntaje para mantener la vigencia

El Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia otorga puntos para la vigencia de la certificación a los ginecoobstetras que envíen, a la página web del Consejo, un comentario crítico de un artículo publicado en la revista Ginecología y Obstetricia de México. El comentario deberá tener mínimo 150 y máximo 500 palabras.