

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**EFECTO DE LA DURACIÓN DE LA TRANSFERENCIA EMBRIONARIA SOBRE
LOS RESULTADOS DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

Por

EVA MERAB MÁRQUEZ MATA

Como requisito parcial para obtener el Grado de
SUBESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Diciembre 2023

**EFECTO DE LA DURACIÓN DE LA TRANSFERENCIA EMBRIONARIA
SOBRE LOS RESULTADOS DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

Aprobación de la Tesis



Dr. Otto Hugo Valdés Martínez
Director de Tesis



Dra. Selene M. García Luna
Co-Director de Tesis

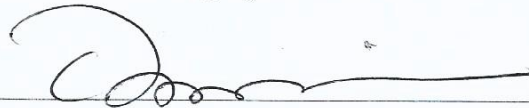


Dr. Med. Abel Guzmán López
Jefe del departamento de Ginecología y Obstetricia

Dr. Med. Lezmes Dionisio Valdés Chapa
Jefe de Enseñanza
Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Med. Oscar Rubén Treviño Montemayor
Coordinador de Investigación
Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

Agradecimientos

A mis padres por su apoyo incondicional. A mis maestros el Dr. Arturo Morales, Dr. Otto Valdés, Dr. Sordia, Dr. Manuel Rolando, Dr. Enrique, Dra Juanita, Dra. Cristy por todas sus enseñanzas; de quienes aprendí de su práctica, palabras y ejemplo. Gracias a la UANL y al H. Universitario por abrirme las puertas y darme la oportunidad de ser parte de ésta gran institución.

Dedicatoria

A mi Dios,
Creador de la Máquina Humana,
Quién da la Sabiduría, el Conocimiento y la Inteligencia.
A Él,
porque sus ojos velan por la Ciencia.

Índice

Agradecimientos	II
Dedicatoria	III
Índice	IV
Índice de Tablas	VII
Índice de Figuras	VIII
Lísta de Abreviaturas	IX
Resumen	X

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción	1
1.2 Antecedentes	3
1.3 Justificación	5
1.4 Planteamiento del Problema	6
1.5 Hipótesis	7
1.6 Objetivos	8

CAPÍTULO 2: MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Tipo de Estudio	9
2.2 Tiempo de Estudio	9
2.3 Universo de Estudio	9
2.4 Muestreo	9
2.5 Lugar de Estudio	9

2.6 Criterios de Selección	9
2.7 Cálculo del Tamaño de la Muestra	10
2.8 Recolección de la muestra	11
2.9 Definición de Variables	11
2.10 Instrumento de Medición	14
2.11 Procedimiento	14
2.12 Análisis Estadístico y Procesamiento de Datos	15
2.13 Aspectos Éticos	15
CAPÍTULO 3: RESULTADOS	16
CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN	22
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES	26
Referencias	27
Anexos	32
1) Hoja de Recolección De Datos	32
2) Dictamen de Aprobación del Protocolo	33
Resumen Autobiográfico	37
Abstract	XII

Índice de Tablas

Tabla 1. Tipo de infertilidad y características de embriones	16
Tabla 2. Características de las participantes de acuerdo con el embarazo bioquímico	17
Tabla 3. Características de las participantes de acuerdo con el embarazo clínico	17
Tabla 4. Transferencia embrionaria según embarazo bioquímico y clínico	18
Tabla 5. Tiempo teórico y de transferencia	18
Tabla 6. Comparativo entre el tiempo de la TE y el embarazo clínico	19
Tabla 7. Tiempo de intervalo de las transferencias según embarazo bioquímico	19
Tabla 8. Tiempo de intervalo de las transferencias según embarazo clínico	20
Tabla 9. Asociación entre tiempo de transferencia y embarazo	20
Tabla 10. Experiencia del médico que realiza la transferencia de acuerdo con embarazo bioquímico	21

Índice de Figuras

Figura 1. Tiempo de transferencia según experiencia del médico

21

Lista de Abreviaturas

Cat a FU: Catéter Fondo Uterino

DT: Definición Teórica

DO: Definición Operacional

EOC: Estimulación Ovárica Controlada

FIV: Fertilización In Vitro

ICSI: Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides

LE: Línea o grosor endometrial

PIE: Prueba Inmunológica de Embarazo

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico

TE: Transferencia de Embriones

TEC: Transferencia de Embriones Congelados

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida

Resumen

Antecedentes. La transferencia de embriones (TE) es un paso crucial dentro de las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), de la cual se cree que una transferencia prolongada lleva a bajas tasas de éxito y embarazo debido al mayor contacto del catéter de transferencia con el útero y el endometrio que puede ocasionar daño endometrial, por el desencadenamiento de contracciones uterinas y por la mayor exposición del embrión a factores ambientales adversos.

Objetivo. Evaluar la asociación de la duración de la transferencia de embriones sobre los resultados de las técnicas de reproducción asistida.

Material y métodos. Se realizó un estudio de cohorte de tipo prospectivo, descriptivo, observacional y comparativo en el Centro Universitario de Medicina Reproductiva (CeUMeR), del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL. Se incluyó una población de pacientes sometidas a una transferencia de embriones (TE), con un cálculo de muestra poblacional de 38. Se realizó la TE siguiendo los procedimientos operativos habituales del CeUMer y se midió el tiempo desde el momento en que se cargaron los embriones al catéter de transferencia, hasta que éstos se depositaron en el fondo uterino.

Resultados. Se identificaron y analizaron un total de 45 mujeres que se sometieron a transferencias embrionarias. El tiempo promedio total del procedimiento fue de 155 segundos \pm 9.5 segundos, mientras que el tiempo de la carga del embrión en el catéter a la liberación en el fondo uterino (cat -a -FU) fue de 96.5 segundos \pm 7.6 en promedio ($p < 0.01$). Se agruparon en tres intervalos de tiempo para comparar aquellas TE con embarazo positivo y negativo: < 74 s, $74 - 100$ s y > 100 s. Para el embarazo bioquímico, la tasa de éxito más alta se obtuvo en aquellas transferencias de embriones con una duración entre 74-100 s con 43%, seguido de < 74 segundos y > 100 segundos cada uno con 28.5% respectivamente ($p = 0.4$). Para el embarazo clínico la mayor tasa de éxito fue para embarazos con intervalos de 74-100 segundos con el 39%, seguido de > 100 segundos con 33% y en tercer lugar < 74 segundos con 28%. En el análisis bivariado se observó una

mayor probabilidad de embarazo bioquímico dentro del intervalo de tiempo entre 74-100 segundos con una OR 2.2 (IC95% 0.4-10.2), seguido de <74 segundos con OR 1 (IC95% 0.2-4.4; p=1.00). Para el embarazo clínico la mayor probabilidad de embarazo fue para el intervalo de 74 – 100 s con un OR 1.3 (IC95% 0.3-5.7), seguido del intervalo <74 segundos con un OR 0.75(IC95% 0.1-3.4) p=0.7.

Conclusiones. No se encontró asociación entre la duración de la TE y el resultado del embarazo. El análisis sugiere que podría existir un intervalo óptimo de tiempo asociado a una mejor tasa de éxito, en el intervalo de 74 – 100 segundo de duración, para la población estudiada, sin embargo, aún falta investigación para la determinación precisa.

Palabras clave: *Técnicas de Reproducción Asistida, Fertilización In Vitro, Transferencia de Embriones, Transferencia de Embriones Congelados, Embarazo Bioquímico, Embarazo Clínico.*

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La Infertilidad se ha posicionado como uno de los temas de mayor interés del siglo XXI, por las implicaciones económicas, demográficas, psicológicas y médicas que conlleva.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la infertilidad como una “enfermedad”, e incluso la ha agregado al Catálogo Internacional de Enfermedades, CIE-10 (OMS 2018). En su definición completa, la infertilidad es la enfermedad del sistema reproductor (masculino/femenino) definido por la incapacidad de lograr el embarazo clínico, después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin método de planificación familiar (OMS 2018), mientras que la esterilidad es el estado permanente de ella (OMS 2018).

A pesar de los grandes avances en la medicina, la infertilidad es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial. Se estima que globalmente existen 48 millones de parejas y 186 millones de individuos con infertilidad y que afecta entre un 8 a un 12 % de parejas en edad reproductiva, con un promedio global del 9% (Inhorn y Patrizio 2015). Sin embargo, en algunas regiones del mundo, las tasas de infertilidad son incluso mayores, llegando a ser de hasta el 30 % en algunas poblaciones del sur de Asia, algunas regiones de África y Europa central y del este.

En México, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía INEGI y el Consejo Nacional de Población (CONAPO) 2018, se calcula una prevalencia de infertilidad del 17%, porcentaje, que al igual que la incidencia global de la esterilidad, ha permanecido relativamente estable desde hace 50 años (Gayet y Juárez 2022). Sin embargo, se han observado variaciones en otros instrumentos de medición poblacional. Por ejemplo, el Censo de Población y Vivienda (CPV) 2020 indica que la Tasa Fecundidad ha ido descendiendo de 6.77 hijos promedio por mujer en 1960, a 2.13 en el 2018, hasta 1.9 hijos/mujer en el 2019 (Gayet y Juárez 2022), el cual queda por debajo del nivel

considerado como indicador de reemplazo de la población a largo plazo que es de 2.1 hijos por mujer (Gietel-BastenI y Scherbov 2019).

Por lo que los avances en la medicina reproductiva han tenido que ir a la par con este problema de salud global. Una de las herramientas para el tratamiento de la Infertilidad, es el uso de Tecnología de Reproducción Asistida (TRA), la cual participa en aproximadamente el 4% de todos los nacimientos en el mundo (Gietel-BastenI y Scherbov 2019).). Por lo que, el número de clínicas de Fertilización In Vitro (FIV) y de ciclos realizados con TRA se han incrementado reflejando esta necesidad.

Según lo reportado por la Federación Internacional de Sociedades de Fertilidad (IFFS) en el 2010 más de la mitad o el 55% de las naciones del mundo habían desarrollado o estaban a punto de desarrollar, servicios de FIV (Gietel-BastenI y Scherbov 2019).).

La FIV, una de las TRA más comúnmente utilizadas y con mayor tasa de éxito para el tratamiento de la infertilidad por todas las causas, implica una compleja serie de eventos: en primer lugar, se inicia con una Estimulación Ovárica Controlada (EOC) utilizando gonadotropinas, con el fin de estimular el máximo número de folículos ováricos. Posteriormente se realiza el '*trigger*' de la ovulación para alcanzar la maduración final del ovocito y de 34 a 36 hrs después se programa la aspiración folicular para la recuperación ovocitaria; los ovocitos se analizan en el laboratorio de embriología, donde se realiza la FIV o ICSI (Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides), cultivando los embriones de 3 a 5 días para su posterior transferencia al útero ya receptivo (Rhodes et al 2005). Conociendo estos procesos se puede entender que el éxito del tratamiento de la FIV va a depender de muchos factores. Específicamente, de factores relacionados con la paciente, con el protocolo de EOC utilizado, de la calidad de laboratorio incluyendo estándares de calidad, experiencia del embriólogo y medios de cultivo embrionario, de la técnica en la transferencia embrionaria y por último del soporte lúteo (Gardner y Lane 2018). Sin embargo, de todos estos procesos, el probablemente menos estudiado sea la técnica de la transferencia de embriones.

1.2 Antecedentes

La transferencia de embriones es el proceso que implica la salida de los embriones de la incubadora, su carga al catéter de transferencia por el embriólogo, hasta la colocación intrauterina del mismo con la posterior descarga de los embriones en el útero. En 1989 Cohen reportó que una “mala transferencia” o aquella de mala calidad, era responsable de al menos el 30% de las fallas en la implantación (Cohen et al 1997), resaltando la importancia de la optimización del proceso para aumentar la tasa de éxito. Algunas de las variables estudiadas en la TE son: el tipo de catéter utilizado, la presencia de moco y/o sangre en el catéter posterior a la descarga de los embriones, la experiencia del médico, el realizar prueba de catéter, realizar la transferencia de embriones ecoguiada, entre muchas otras (Mrugaez et al 2013; Christianson et al 2014; Tobler et al 2014; Schoolcraft 2016). Sin embargo, desde entonces, pocos estudios han evaluado este proceso crucial y sus variables, considerándose uno de los pasos más ineficientes dentro de la FIV.

Lo que se cree es que una transferencia prolongada o de mayor duración lleva a bajas tasas de éxito por tres principales razones: en primer lugar debido a que el catéter de transferencia está en mayor contacto con el útero y el endometrio pudiendo causar daño endometrial, o desencadenando contracciones uterinas por la manipulación del cérvix; y por último, se ha propuesto que la transferencias prolongadas pueden dejar vulnerable al embrión por la mayor exposición a factores ambientales adversos como la luz y temperatura, afectando su estabilidad y con ello su capacidad de implantación (Matorras et al 2004; Cetin et al 2010). Por estas razones, se ha propuesto optimizar el proceso de la transferencia embrionaria intentando disminuir la duración de la TE minimizando los factores involucrados en el proceso que puedan interferir con la tasa de éxito y el embarazo (Madani et al 2010).

Una de las propuestas para la optimización de la transferencia de embriones es reducir el tiempo de la transferencia y es que una de las características que los médicos asocian a una mala calidad de TE que conlleva a malos resultados, es una transferencia prolongada (Tomás et al 2002). Pero mientras que algunos investigadores recomiendan una TE corta en duración para mejorar la tasa de embarazo (Matorras et al 2004) e incluso algunos definen intervalos de tiempo específicos en los cuales debe de ocurrir la colocación

intrauterina de los embriones (Cetin et al 2010), algunos otros no han encontrado una asociación entre la duración y los resultados reproductivos (Lee et al 2018), por lo que el efecto de la duración de la transferencia embrionaria sigue siendo un factor controversial a considerar dentro de las TRA.

1.3 Justificación

La transferencia de embriones es un paso crucial dentro de las TRA, en la cual diversos autores han propuesto que una transferencia de mala calidad es la causa de un porcentaje considerable de falla en la implantación. Algunas de las variables consideradas para la clasificación de la calidad de la TE son: el tipo de catéter utilizado, la guía ecográfica del catéter, la experiencia del médico y el tiempo transcurrido en el proceso. Estas variables podrían interferir en la implantación por el daño provocado al ambiente intrauterino, así como a la capacidad del embrión para implantarse.

Estudios previos han reportado una asociación positiva entre una duración corta de la transferencia de embriones con mejores resultados de la FIV, aunque muchos otros no han encontrado relación alguna.

Dado lo contradictorio de la escasa evidencia existente, evaluar si el tiempo de la transferencia de embriones se asocia con la tasa de embarazo, nos indicaría si la optimización del proceso de transferencia embrionaria sería beneficioso para las pacientes que se someten a TRA con transferencia embrionaria.

1.4 Planteamiento del problema

Con la alta prevalencia de la infertilidad a nivel global, y la disminución en la tasa de fecundidad en México, es importante optimizar los procesos involucrados en las tecnologías de reproducción asistida (TRA) con el objetivo de aumentar las tasas de éxito. Una de las estrategias sugeridas para mejorar la tasa de éxito en la FIV, es optimizar el proceso de la transferencia de embriones (TE).

Con la literatura disponible y la importancia de un proceso sistematizado para la TE, que pueda minimizar la exposición del embrión a condiciones adversas, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué efecto tiene la duración de la transferencia de embriones sobre los resultados de las técnicas de reproducción asistida?

1.5 Hipótesis

Un tiempo de transferencia de embriones menor a 120 segundos está asociado a una mayor proporción de pruebas de embarazo positivas.

1.6 Objetivos

Objetivo principal:

Evaluar el efecto de la duración de la transferencia embrionaria sobre los resultados de embarazo en pacientes sometidas a FIV/ICSI con TE.

Objetivos secundarios:

1. Describir las características clínicas de las pacientes incluidas en el estudio.
2. Determinar si el tiempo total de exposición durante la transferencia embrionaria o el tiempo de carga a liberación del embrión está asociado al resultado reproductivo obtenido.
3. Comparar el intervalo de tiempo de las transferencias embrionarias con PIE positiva con aquellas con PIE negativa.
4. Determinar si los intervalos menores a 120 segundos se asocian a una tasa de embarazo mayor.

CAPÍTULO 2: MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Tipo de estudio

- a) Diseño: Estudio de Cohorte
- b) Características: Prospectivo, descriptivo, comparativo y observacional.
- c) Tipo de investigación biomédica: Clínica

2.2 Tiempo de estudio

Se incluyeron las pacientes del periodo Agosto a Noviembre del 2023.

2.3 Población/ Universo de estudio

Mujeres con transferencia de embriones derivados de procedimientos de reproducción asistida de alta complejidad (FIV/ICSI).

2.4 Muestreo

Se incluyeron a todas las pacientes que cumplieron con criterios de selección de forma consecutiva.

2.5 Lugar de estudio

Centro Universitario de Medicina Reproductiva (CeUMeR), Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

2.6 Criterios de selección

~ Inclusión:

- ✓ Transferencia de Embriones en Fresco

- ✓ Transferencia de Embriones Congelados
- ✓ Uso de Catéter Sidney para Transferencia de Embriones
- ✓ Embriones de Día 3 Calidad 1 (ESHRE)
- ✓ Embriones de Día 5 Calidad A o B (ASEBIR)

~ Exclusión:

- ✓ Transferencia de Embriones de Día 2
- ✓ Catéter de Transferencia Embrionaria diferente a Catéter Sidney
- ✓ Embriones Día 3 Calidad 3 (ESHRE)
- ✓ Embriones Día 5 Grado C (ASEBIR)

~ Eliminación:

- ✓ Expediente incompleto.

2.7 Cálculo del tamaño de la muestra

El cálculo de la muestra se realizó basado en los registros de procedimientos con transferencia de embriones del CeUMeR durante el periodo de Julio a Diciembre del año previo (2022), donde se atendieron 42 pacientes. Se utilizó la fórmula para una población finita que se muestra a continuación:

TAMAÑO DE MUESTRA PARA POBLACIÓN FINITA

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

		al cuadrado	P x Q	N - 1	
valor N	42			41	
valor Z	1.96	3.8416			
valor P	0.85			n=	34.7317729
valor Q	0.15		0.1275		
valor d	0.05	0.0025			

Se consideró un valor de significancia del 95% con un valor z de 1.96, y con un margen de error del 5%, obteniendo un tamaño muestral de 35 pacientes.

2.8 Recolección de la muestra

Se identificaron a aquellas pacientes programadas para transferencia de embriones en fresco o congelados. Se invitó a las pacientes a participar en el protocolo de investigación obteniendo de ellas un consentimiento verbal para el uso de datos incluidos en su expediente.

2.9 Definición de Variables

~ Edad

Definición Teórica (DT): Tiempo de vida en años cumplidos hasta la fecha actual

Definición Operacional (DO): Número de años al momento de la TE registrado en el expediente

Variable Cuantitativa, independiente, de razón con escala en años.

~ Índice de Masa Corporal (IMC)

DT: Razón que asocia el peso corporal y la talla de un individuo

DO: Número y asociación registrada en el expediente

Variable Cuantitativa, independiente y de razón.

Escala: 1) < 18.5 2) 18.5 – 24.9. 3) 25 – 29.9 4) 30.0 – 34.9 5) 35 . 39.9

~ Diagnóstico de Infertilidad

DT: Incapacidad de lograr el embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin método de planificación familiar.

DO: Factor asociado a la infertilidad según lo registrado por el expediente

Variable Cualitativa, independiente y nominal.

Escala: 1) Anovulación /SOP 2) Tubo-peritoneal. 3) Masculino 4) Inexplicable
5) Otro

~ Años de Infertilidad

DT: Tiempo transcurrido después de 12 meses de relaciones sexuales sin método de planificación familiar sin lograr el embarazo.

DO: Tiempo de deseo genésico.

Variable Cuantitativa, independiente, de razón con escala en años.

~ Grosor Endometrial el día de la TE

DT: Medida máxima del endometrio en un plano sagital.

DO: Medida máxima del endometrio en un plano sagital el día de la TE.

Variable Cuantitativa, dependiente, de razón con escala en milímetros (mm).

~ Calidad Embrionaria

DT: Embriones con un número de células acorde al estadio celular, con fragmentación mínima o nula.

DO: Embriones con ≥ 8 células de calidad 1 o 1 -2 en Día 3 del Desarrollo.
Embriones de Día 5 Calidad AA, AB o BA

Variable Cualitativa, independiente y de razón.

Escala: 1) Calidad Buena 2) Calidad Regular 3) Calidad Mala

~ Duración de la TE

DT: Tiempo que transcurre desde la salida de los embriones de la incubadora hasta la salida del catéter de transferencia por el canal cervical una vez depositados los embriones en la cavidad uterina.

DO: Tiempo que transcurre desde la carga del embrión(es) al catéter de transferencia hasta el depósito de éstos en la cavidad uterina

Variable Cuantitativa, dependiente, de razón con escala en segundos (s).

~ Calidad de la TE

DT: Grado de dificultad de la transferencia embrionaria

DO: Grado de dificultad de la transferencia embrionaria

Variable Cualitativa, dependiente y nominal.

Escala: A) Calidad Buena (trazas de moco y/o sangre en catéter de TE, integridad del catéter) B) Calidad Moderada (presencia de abundante moco y/o sangre y/o pérdida de la conformación original del catéter de TE) C) Calidad Mala (ruptura del catéter de TE y/o uso de pinza possy cervical)

~ Embarazo Bioquímico

DT: Gestación confirmada por fracción β de la gonadotropina coriónica humana > 50mUI/mL 14 días después de la transferencia embrionaria

DO: Gestación confirmada por fracción β de la gonadotropina coriónica humana > 50mUI/mL 14 días después de la transferencia embrionaria

Variable Cualitativa, dependiente y nominal.

Escala: 1) Si 2) No

~ Embarazo Clínico

DT: Gestación confirmada por ultrasonido con saco gestacional y latido cardíaco fetal

DO: Embarazo reportado en el expediente

Variable Cualitativa, dependiente y nominal.

Escala: 1) Si 2) No

2.10 Instrumento de Medición

Se obtuvieron del expediente clínico los datos clínicos y demográficos de las pacientes y se capturaron en una hoja de Microsoft Excel y la hoja de recolección de datos (ver Anexos).

2.11 Procedimiento: Medición de la duración de la TE

El procedimiento de transferencia embrionaria se realizó de acuerdo a los procedimientos operativos habituales los cuales se describen brevemente a continuación: en sala de quirófano se colocó a la paciente en posición de litotomía y se colocó espejo vaginal bivalva para la observación del cérvix y orificio cervical. Se realizó el aseo correspondiente para eliminar exceso de moco cervical que obstruya el orificio cervical interno. Se colocó el transductor convexo de ultrasonido para la verificación de la posición uterina y su longitud, para realizar la transferencia guiada por ultrasonido. Una vez corroborada la longitud uterina, se avisó al embriólogo para que procediera a la carga del embrión en el catéter.

La medición del tiempo de la transferencia se realizó según la técnica utilizada. Para la técnica directa, se cuantificó desde el momento en que se cargaron los embriones al catéter, el cual se pasa al médico a través de la ventana de paso entre el quirófano y el laboratorio, donde el médico lo recibe y lo coloca a través del orificio cervical guiado por visualización ultrasonográfica, pasando a través del cérvix hasta depositar el o los embriones a 1cm del fondo uterino momento en el cual el médico avisará para detener el cronómetro.

Para la técnica indirecta, se cuantificó desde el momento en que se cargaron los embriones a la porción flexible del catéter, el cual se pasó a través de la porción rígida del catéter colocada previamente por el médico, hasta que el o los embriones hayan sido depositados a 1cm del fondo uterino, momento en el cual se detuvo el cronómetro.

2.12 Análisis estadístico y procesamiento de datos

Los datos clínicos y las mediciones correspondientes a las TE se consolidaron en la hoja de recolección de datos para posteriormente capturarlas en una hoja de cálculo de Microsoft Excel versión 16.43 (2020).

Las variables continuas se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar o mediana y rango inter cuartil). Mientras que, para las variables cualitativas, se obtuvieron frecuencias y proporciones. La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk con el objetivo de seleccionar la opción paramétrica o no paramétrica para el análisis.

Para comparar el intervalo de tiempo de las transferencias embrionarias con embarazo bioquímico y clínico positivo con aquellas con embarazos negativos, se realizó una tabla cruzada. Para determinar si los intervalos menores a 120 segundos se asociaron a una tasa de embarazo mayor se utilizó la razón de momios y pruebas de chi cuadrada. Para determinar si el tiempo de la TE está asociado al resultado reproductivo obtenido en relación si la transferencia se realizó en fresco o en congelado, se compararon los tiempos promedio mediante una prueba T de student.

Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$. Los análisis estadísticos se analizaron con el software Stata Versión 14.2

2.13 Aspectos éticos

El presente protocolo contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con la clave de registro: GI23-00020.

CAPÍTULO 3: RESULTADOS

Características de las participantes

Se incluyeron un total de 45 mujeres con transferencias embrionarias en el estudio. Las participantes tuvieron una edad promedio de 38.4 ± 4.6 años, un IMC de 27.4 ± 4.3 kg/m² y 6.3 ± 3.1 años de infertilidad en promedio. El día de la transferencia de embriones la media del nivel de progesterona sérica de las participantes fue de 25.6 ± 11.6 ng/ml y el promedio del grosor endometrial (LE) fue de 10.6 ± 1.4 mm.

El principal factor de infertilidad fue el ovárico con 16 casos (35.5%), seguido del tubárico y factor masculino ambos con siete casos (15.5%), un caso de infertilidad de origen inexplicable (2.2%) y el resto de los casos involucraron múltiples factores (14/45, 31%).

En cuanto al tipo de infertilidad, el número de embriones transferidos y la edad embrionaria, se observó que el tipo de infertilidad más común fue la infertilidad secundaria con el 56% (n=25). Se transfirieron un total de 79 embriones en las 45 transferencias, en la mayoría de ellas (85%) se transfirieron dos embriones siendo un 81% de los embriones de día 3 (Tabla 1).

Tabla 1. Tipo de infertilidad y características de embriones

Características	Frecuencia	Porcentaje (%)
Tipo de infertilidad		
Primaria	20/45	44
Secundaria	25/45	56
Número embriones		
1	15/45	33
2	28/45	62
3	2/45	5
Edad embrionaria		
3	64/79	81
5	11/79	14
6	4/79	5

Posteriormente, se agruparon las características clínicas y demográficas, de acuerdo a si o no las pacientes presentaron embarazo bioquímico (Tabla 2) y/o clínico (Tabla 3).

Tabla 2. Características de las participantes de acuerdo con el embarazo bioquímico

Características	Con embarazo bioquímico	Sin embarazo bioquímico	p-valor*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	38.0 ± 4.5	38.8 ± 4.9	0.53
IMC (kg/m ²)	28.4 ± 4.7	26.4 ± 3.9	0.12
Tiempo de infertilidad (años)	5.5 ± 3.0	7.0 ± 3.1	0.12
Progesterona (ng/ml)	25.1 ± 11.6	26.1 ± 11.8	0.77
LE (mm)	10.8 ± 1.6	10.4 ± 1.1	0.42

*t de Student., $p < 0.05$ como estadísticamente significativo

Tabla 3. Características de las participantes de acuerdo con el embarazo clínico

Características	Con embarazo bioquímico	Sin embarazo bioquímico	p-valor*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	37.6 ± 4.2	39.0 ± 4.9	0.35
IMC (kg/m ²)	28.2 ± 4.9	26.8 ± 3.9	0.29
Tiempo de infertilidad (años)	5.4 ± 3.1	6.8 ± 3.1	0.13
Progesterona (ng/ml)	22.7 ± 10.8	27.6 ± 11.9	0.17
LE (mm)	10.6 ± 1.7	10.5 ± 1.1	0.87

*t de Student., $p < 0.05$ como estadísticamente significativo

Al comparar dichos grupos, se observó una tendencia de las mujeres con embarazo bioquímico a tener un IMC mayor (28.4 ± 4.7 vs 26.4 ± 3.9 , $p = 0.29$) y un menor tiempo de infertilidad (5.5 ± 3.0 vs 7.0 ± 3.1 , $p = 0.3$), en comparación con las mujeres que no lograron el embarazo bioquímico, aunque sin ser estadísticamente significativos. Tampoco se evidenciaron diferencias en la edad, los niveles de progesterona y el grosor endometrial el día de la transferencia (Tabla 2).

Dentro de la comparación de grupos para aquellas que presentaron embarazo clínico tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas, en edad, IMC y duración de infertilidad (Tabla 3).

Transferencia de embriones (TE) vs transferencia de embriones congelados (TEC)

En transferencias embrionarias que resultaron en embarazo bioquímico como en embarazo clínico, el 57% de los embarazos bioquímicos y el 67% de embarazos clínicos fueron posterior a procedimientos de TEC. Sin embargo, estas proporciones no fueron estadísticamente significativas con un p-valor de 0.7 y 0.4, respectivamente. (Tabla 4).

Tabla 4. Transferencia embrionaria según embarazo bioquímico y clínico

	Con embarazo bioquímico		Sin embarazo bioquímico	p-valor*	Con embarazo clínico		Sin embarazo clínico	p-valor*		
	n	(%)			n	(%)				
TE	9	43	9	37.5	0.7	6	33	12	44	0.4
TEC	12	57	15	62.5		12	67	15	56	

Fr: Frecuencia; %: Porcentaje *Chi2 (<0.05 como estadísticamente significativo)

Tiempo y duración de la transferencia de embriones

El tiempo total del procedimiento (por DT) fue en promedio de 155 segundos \pm 9.5 y el tiempo de la carga del embrión al catéter a la liberación en el fondo uterino (cat -a -FU; DO) fue de 96.5 segundos \pm 7.6), siendo esta diferencia significativa ($p < 0.01$) (Tabla 5).

Tabla 5. Tiempo teórico y de transferencia

Tiempo (seg)	Tiempo total	Tiempo cat a-FU	p-valor*
	Media \pm DE	Media \pm DE	
	155 \pm 9.5	96.5 \pm 7.6	<0.01

*T de Student (<0.05 como estadísticamente significativo)

Posteriormente, se compararon estos tiempos con respecto al resultado de embarazo clínico. Se observó que las mujeres que lograron el embarazo clínico tuvieron un tiempo total de TE menor (151 ± 66.7 vs 159.8 ± 63.2 , $p = 0.65$). Sin embargo, el tiempo Cat-a FU fue mayor con respecto a las que no se embarazaron (102.1 ± 61.8 vs 91.7 ± 40.7 , $p = 0.5$).

Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 6). Por lo que el tiempo de exposición total o específico no influyo en el resultado obtenido.

Tabla 6. Comparativo entre el tiempo de la TE y el embarazo clínico

Embarazo Clínico	Tiempo Total		Tiempo Cat-a FU	
	Media ± DE	p-valor*	Media ± DE	p-valor*
Positivo	151± 66.7	0.65	102.1 ± 61.8	0.5
Negativo	159.8 ± 63.2		91.7 ± 40.7	

*t de Student

Asociación del tiempo de la TE con resultados reproductivos

Con el objetivo de determinar si existe un intervalo óptimo de la trasferencia, menor a los 120 segundos reportados en la literatura como valor de referencia, se agruparon las TE en 3 intervalos de tiempo: < 74s, 74 a 100s y > 100 s.

Para el embarazo bioquímico (Tabla 7), se encontró una tasa de embarazo bioquímico más alta en aquellas transferencias de embriones con una duración entre 74-100 s con 43%, seguido de <74 s y >100 s cada uno con 28.5% respectivamente, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0.4).

Por lo que, no se evidenció asociación del intervalo de tiempo (catAFU) con el resultado de embarazo bioquímico.

Tabla 7. Tiempo de intervalo de las transferencias según embarazo bioquímico

Tiempo (catAFU)	Con embarazo bioquímico		Sin embarazo bioquímico		p*
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	
<74 seg	6	28.5	9	37.5	0.4
74 a 100 seg	9	43	6	25	
>100 seg	6	28.5	9	37.5	

*Chi 2 (<0.05 como estadísticamente significativo)

Del mismo modo, aunque una mayor proporción de los embarazos clínicos se observó en el intervalo de 74-100 segundos con el 39%, seguido de >100 segundos con 33% y en tercer lugar <74 segundos con 28%. no se evidenció asociación del intervalo de tiempo (catAFU) con el resultado de embarazo clínico (p=0.7) (Tabla 8).

Tabla 8. Tiempo de intervalo de las transferencias según embarazo clínico

Tiempo (catAFU)	Con embarazo clínico		Sin embarazo clínico		p*
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	
<74 seg	5	28	10	37	0.7
74 a 100 seg	7	39	8	30	
>100 seg	6	33	9	33	

*Chi 2 (<0.05 como estadísticamente significativo)

Al realizar el análisis bivariado entre el tiempo de transferencia y la probabilidad de embarazo, se observó un OR de 2.2 (IC 95% 0.4-10.2, p= 1) y OR 1.3 (IC95% 0.3-5.7, p= 0.7) para embarazo bioquímico y embarazo clínico respectivamente, dentro del intervalo de tiempo entre 74 – 100 segundos, sin embargo, sin diferencias estadísticas entre el resto de los intervalos (Tabla 9).

Tabla 9. Asociación entre tiempo de transferencia y embarazo

Tiempo (catAFU)	Embarazo clínico			Embarazo bioquímico		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<74 seg	0.75	0.1 3.4		1	0.2 4.4	
74 a 100 seg	1.3	0.3 5.7	0.7	2.2	0.4 10.2	1.0
>100 seg	1	- -		1	- -	

p<0.05 como estadísticamente significativo

Experiencia del médico y resultados de la TE

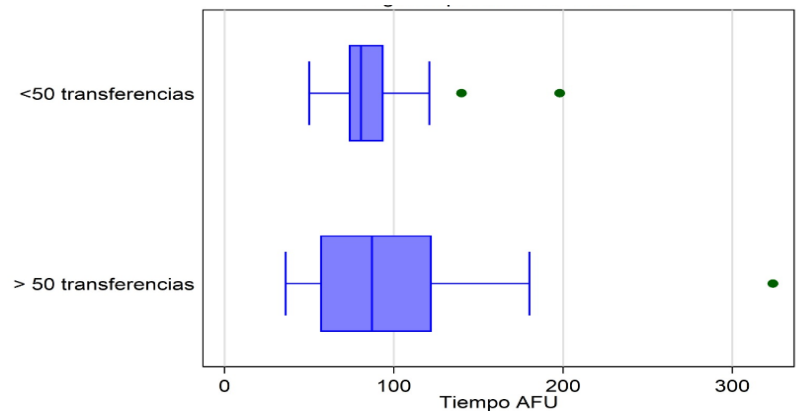
Finalmente, reconociendo que el presente estudio se realizó en un centro universitario, se dividieron los procedimientos según la experiencia de los médicos que los llevaron a cabo. Médicos experimentados (con más de 50 TE) y un grupo de médicos en formación (con menos de 50 TE). Se observó una mayor tasa de embarazo bioquímico en el grupo de médicos en formación con un 52% de los embarazos (Tabla 10), a su vez estos registraron una duración menor en el tiempo de transferencia (Figura 8), aunque estas diferencias con respecto a los médicos de mayor experiencia no fueron significativas ($p= 0.3$).

Tabla 10. Experiencia del médico que realiza la transferencia de acuerdo con embarazo bioquímico

Experiencia	Con embarazo bioquímico		Sin embarazo bioquímico		P*
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	
<50 transferencias	11	52	9	37.5	0.3
>50 transferencias	10	48	15	62.5	

*Chi 2 (<0.05 como estadísticamente significativo)

Figura 1. Tiempo de transferencia según experiencia del médico



CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN

El presente estudio es pionero en su ámbito dentro de la práctica clínica en México, debido a que, aunque otros autores han establecido análisis similares del procedimiento de la transferencia de embriones, este suele centrarse en la calidad embrionaria y técnicas de laboratorio, mientras que el presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto del tiempo durante la transferencia de embriones.

Como se ha comentado previamente, la creciente prevalencia de infertilidad en el mundo y la disminución de la fecundidad en nuestro país, con un reporte de disminución de 6.77 hijos en promedio en la década de los setenta a 1.9 hijos por mujer en 2019 (Gietel- Basteni y Scherbov 2019). Ha resaltado la importancia de la medicina reproductiva, de sus avances tecnológicos y su necesidad de que éstos vayan a la par de los cambios sociales, optimizando herramientas para el tratamiento de la infertilidad, como lo es el uso de la Fertilización *In Vitro*, que para 2010 representaba a nivel mundial hasta la mitad de los servicios de las técnicas de reproducción asistida (Gietel- Basteni y Scherbov 2019).

El tiempo promedio total de la TE en nuestro estudio fue de 155 segundos, sin embargo, el tiempo promedio de la carga a la liberación fue de 96.5 segundos, con una diferencia significativa.

De hecho, Lee y colaboradores identificaron un tiempo promedio muy similar al de nuestro estudio, con un tiempo de transferencia (Cat-a FU) que osciló entre 153 y 165 segundos en (Lee et al 2018), pero al igual que en nuestro estudio, al no identificar una asociación con los resultados reproductivos, ellos terciaron los tiempos de transferencia para poder construir intervalos que pudiesen explicar de mejor forma la tasa de éxito. Ellos terciaron los procedimientos de TE en los siguientes grupos de 33 a 55 segundos, 57 a 81 segundos y de 82 a 582 segundos (Lee et al 2018), sin precedente alguno ya que la otra referencia fue la presentada por Matorras et al. quienes realizaron cuartiles de 30 s, 31 a 60 s, 61 a 120 s y mayores a 120 s (Matorras et al 2004). Matorras y colaboradores identificaron que las mayores tasas de éxito se presentaron en transferencias en los intervalos más cortos, es decir en los de menos de 61 s, infiriendo con sus hallazgos que a menor tiempo mayor

probabilidad de éxito (Matorras et al 2004). Sin embargo, esta tendencia únicamente se pudo identificar con los intervalos menores a 30 s, seguido del grupo de 31 a 60 s (Matorras et al 2004). Mientras que Cetin y colaboradores reportaron que el tercil de 45-59 s fue el de mayor éxito con 25.9% ($p=0.02$) (Cetin et al 2010).

Acorde con lo anterior, en nuestro estudio igualmente se terció el tiempo como Cetin et al (Cetin et al 2010) y Lee et al (Lee et al 2018) de la siguiente manera: un grupo menor a 74 s, otro de 74 a 100 s y uno mayor a 100 s. En nuestro caso el grupo de 74 a 100 s fue el que tuvo la mayor probabilidad de éxito con el 43% sin embargo esta no fue estadísticamente significativa ($p=0.4$). Por otra parte, Lee y colaboradores realizaron un análisis bivariado para identificar la probabilidad de éxito dependiendo del intervalo terciado que tuvo (Lee et al 2018), siendo el grupo más favorecido el de 82 a 582 segundos con un OR 1.52 (IC95% 0.85-2.71), mientras que nuestro estudio el grupo más favorecido para el embarazo bioquímico fue el de 74-100 segundos con un OR 2.2 (IC95% 0.4-10.2 $p=1.00$), pero tampoco fue un hallazgo significativo.

A pesar de que nuestro estudio tuvo un tamaño de muestra menor al reportado en otros estudios, se pueden hacer reflexiones de interés en la población estudiada. Por ejemplo, el tipo de infertilidad en estudios previos, difirió al de la población del presente estudio. En nuestro estudio predominó la infertilidad secundaria con 56%, mientras que para Matorras (Matorras et al 2004) casi en un 92% predominó la infertilidad de origen primario, y Cetin refirió que en quienes lograron embarazo la infertilidad que predominó también fue la primaria con un 30% de los casos (Cetin et al 2010). Además, el perfil poblacional de nuestro estudio fue de mujeres mayores a 35 años, con una edad en promedio de 38.4 ± 4.6 años, mientras que para Matorras (2004), fue de 33.8 años (Matorras et al 2004) y Lee y colaboradores (Lee et al 2018) tuvieron una edad promedio de 35.9 años, por lo que en ambos estudios se incluyeron mujeres más jóvenes que las incluidas en este estudio. Similarmente, la duración de la infertilidad fue en promedio de 6.3 años, que contrasta con lo reportado por Matorras y colaboradores que reportaron un tiempo de infertilidad promedio de 4.9 años (Matorras et al 2004). De hecho, al estratificar a las mujeres entre las que tuvieron o no embarazo bioquímico, Matorras y colaboradores (Matorras et al 2004), no encontraron una diferencia significativa entre el periodo de infertilidad reportado en su

grupo de pacientes (media de 4.9 y 5.2 años entre quienes lograron y no embarazo), ni en la edad (media de edad de 33.4 y 34.4 entre quienes lograron y no embarazo). Nuestros resultados concuerdan con los de Matorras et al 2004, ya que, en el presente estudio, tampoco se evidenció que la edad fuera diferente en las pacientes que lograron o no un embarazo ($p=0.35$), y tampoco se observó una diferencia en el tiempo de infertilidad de la paciente.

Un aspecto importante en nuestro estudio fue la experiencia del médico, la cual se definió según el número de transferencias realizadas, en aquellos profesionales con más de 50 transferencias y otros con menos de 50 transferencias, estos al ser personal principalmente en formación son supervisados por un médico experto. Encontramos que no existió diferencia estadísticamente significativa en la proporción de las pacientes que lograron un embarazo posterior a la TE por cualquiera de los grupos de profesionales ($p=0.3$). En este tema, Toth y colaboradores reportaron previamente que los profesionales entre 30 a 40 transferencias son quienes tienen una mayor tasa de éxito (Toth et al 2017).

Dentro de las fortalezas del estudio, se evaluaron los niveles de progesterona de las pacientes estando todos dentro de los valores asociados con la implantación embrionaria (datos no mostrados). Y para todas las transferencias se consideraron embriones de buena calidad para el análisis, de esta manera se intentó limitar el factor de confusión que implicaría la mala calidad embrionaria que ha sido asociada a una menor tasa de embarazo. Sin embargo, este hecho debe hacer tomar con reserva los resultados, ya que puede haber sesgo de selección en los resultados. Además, otra fortaleza esta en la forma de analizar los datos ya que se realizó un análisis de asociación bivariado para la identificación de las probabilidades de éxito al terciar el tiempo de transferencia.

Como sesgos a identificar se encuentra un sesgo de información diferencial al excluir a los sujetos de difícil manejo o las transferencias difíciles ya que generalmente se cambiaba de catéter y el estudio incluyo solamente el uso de catéter tipo Sídney, que otros autores como Lee (Lee et al 2018) y Cetin (Cetin et al 2010) describen en sus análisis, lo cual de igual forma puede llegar a sobreestimar a los sujetos, debido a que se incluyeron casos con una mayor probabilidad de éxito, lo cual obliga a que los resultados sean tomados con cautela.

En el caso de la experiencia del médico, puede considerarse un sesgo de clasificación ya que podemos tener médicos con una transferencia tratados de la misma manera en relación con un sujeto de 49 transferencias, o bien sujetos de 51 transferencias tratados bajo este atributo similar a sujetos con más de 100 transferencias.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES

El presente análisis no encontró relación entre la duración de la TE y tasa de éxito de resultados reproductivos (embarazo bioquímico y embarazo clínico). Sin embargo, los resultados obtenidos sugieren que podría existir un intervalo óptimo de tiempo asociado a una mayor tasa de éxito, en el intervalo de 74 – 100 segundos de duración, para la población estudiada, sin embargo, aún falta investigación para la determinación precisa y los presentes resultados se deben de tomar con cautela.

Debido a que no se encontró una asociación entre la duración de la TE y los resultados reproductivos, tanto para embarazo bioquímico y clínico, se exhorta a continuar el estudio de la transferencia embrionaria con el fin de optimizar este proceso. Específicamente, se necesitan más estudios con un diseño más estricto y un tamaño de muestra adecuado para elucidar el tiempo o el intervalo óptimo de tiempo de la TE.

En general, estos hallazgos invitan a los biólogos de la reproducción a emplear el tiempo de la TE según su criterio médico, ajustando el proceso a las necesidades de cada paciente, reconociendo que aún no existe consenso sobre la relación del tiempo de la transferencia embrionaria y los resultados reproductivos.

REFERENCIAS

Angelini A, Brusco GF, Barnocchi N, El-Danasouri I, Pacchiarotti A et al. Impact of Physician Performing Embryo Transfer on Pregnancy Rates in an Assisted Reproductive Program. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2006 [Citado 29 ago 2023];23(7-8):329-332. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-006-9032-6>

Cetin MT, Kumtepe Y, Kiran H, Seydaoglu G. Factors affecting pregnancy in IVF: age and duration of embryo transfer. *Reproductive BioMedicine Online*. 2010 [Citado 28 ago 2023]; 20:380–386. Disponible en: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(09\)00285-5/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(09)00285-5/fulltext)

Christianson MS, Zhao Y, Shoham G, Granot I, Safran A, et al. Embryo catheter loading and embryo culture techniques: results of a worldwide web-based survey. *J Assist Reprod Genet*. 2014 [Citado 01 ago 2023]; 31:1029–1036 Disponible en: Christianson MS, Zhao Y, Shoham G, Granot I, Safran A, et al. Embryo catheter loading and embryo culture techniques: results of a worldwide web-based survey. *J Assist Reprod Genet*. 2014 [Citado 28 ago 2023]; 31:1029–1036 Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-014-0250-z>

Cohen J, Gilligan A, Esposito W, Schimmel T, Dale B. Ambient air and its potential effects on conception in vitro. *Human Reproduction*. [Internet].1997 [Consultado 28 Ago 2023]; 12(8): 1742–1749. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/humrep/12.8.1742>

Gardner DK, Lane M. Culture systems for the human embryo. En: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, editores. *Textbook of assisted reproductive techniques, volume 1: laboratory perspectives*. 5th ed. Northwest: CRC Press; 2018. p. 200-256.

Gayet CI, Juárez F. Nuevo escenario de baja fecundidad en México a partir de información censal. *Realidad, datos y espacio revista internacional de estadística y geografía*. [Internet] 2021. [Citado 06 sept 2022]; 12(3): 124-139. Disponible en: <https://rde.inegi.org.mx/index.php/2022/01/03/nuevo-escenario-de-baja-fecundidad-en-mexico- a-partir-de-información-censal/>

Ghaffari F, Kiani K, Bahmanabadi A, Akhoond M. Comparison of Easy and Difficult Embryo Transfer Outcomes in In Vitro Fertilization Cycles. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2013 [Citado 30 ago 2023];6(4):232-237. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850320/#:~:text=Results%3A,21.4%25%3B%20p%3C0.05>).

Gietel-Basten I S, Scherbov S. Is half the world's population really below 'replacement-rate'?. *PLOS ONE*. [Internet] 2019. [Citado 06 sept 2022]; 14(12): 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224985>

Halvaei I, Khalili MA, Razi MH Agha-Rahimi A, Nottola SA. Impact of different embryo loading techniques on pregnancy rates in in vitro fertilization/embryo transfer cycles. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2013 [Citado 28 ago 2023]; 6(1): 65-69. Disponible en: https://journals.lww.com/jhrs/Fulltext/2013/06010/Impact_of_different_embryo_loading_techniques_on.15.aspx

İnal ZO, İnal HA. The effect of embryo transfer technique on pregnancy rates in in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection cycles: A prospective cohort study. *Turk J Obstet Gynecol* 2021 [Citado 29 ago 2023];18:30-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7962166/>

Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*.

[Internet] 2015. [Citado 06 sept 2022]; 21(4): 411–426. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25801630/>

Kasapoglu I, Aslan K, Orhan A, Albayrak O, Haskoylu S et al. The Effect of Embryo Transfer Process Duration on Implantation Success. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* [Internet]. 2022 [Consultado 27 Nov 2023]; 28(2):151-156. Disponible en: <https://www.gorm.com.tr/index.php/GORM/article/view/1089/920>

Madani T, Ashrafi M, Jahangiri N, Abadi AB, Lankarani N. Improvement of pregnancy rate by modification of embryo transfer technique: a randomized clinical trial. *Fertility and Sterility*. 2010 [Citado 28 ago 2023]; 94(6): 2424-2426 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028210005078>

Lee MS, Cardozo ER, Karmon AE, Wright DL, Toth TL. Impact of transfer time on pregnancy outcomes in frozen-embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2018 [Consultado 27 Nov 2023]; 109(3): 467-472. Disponible en: <https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2817%2932101-5>

Matorras R, Mendoza R, Expósito A, Rodriguez-Escudero FJ. Influence of the time interval between embryo catheter loading and discharging on the success of IVF. *Human Reproduction*. 2004 [Citado 28 ago 2023]; 19(9): 2027-2030. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/19/9/2027/782278>

Mo J, Yang Q, Xia L, Niu Z. Embryo location in the uterus during embryo transfer: An in vitro simulation. *PLoS ONE*. 2020 [Citado 29 ago 2023];15(10):1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240142>

Mrugacz G, Grygoruk C, Kolodziejczyk M, Gagan J, Ratomski K, et al. Fluid velocity during embryo transfer. *Prog Health Sci*. 2013 [Citado 28 ago 2023]; 3(2): 17-20
Disponibile en: https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/progress-file/phs/phs_2013_2/17-20-mrugacz.pdf

Rhodes TL, McCoy TP, Higdon III HL, Boone WR. Factors affecting assisted reproductive technology (ART) pregnancy rates: a multivariate analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2005 [Citado 28 ago 2023]; 22(9/10):335-346.
Disponibile en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-005-6794-1>

Saravelos SH, Li T-C. Embryo transfer techniques. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2019 [Citado 29 ago 2023];59:77-88. Disponibile en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693418302669?via%3Dihub>

Schoolcraft WB. Importance of embryo transfer technique in maximizing assisted reproductive outcomes. *Fertility and Sterility*. 2016 [Citado 28 ago 2023];105(4): 855-860
Disponibile en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216001369>

Spitzer D, Haidbauer R, Corn C, Stadler J, Wirleitner B et al. Effects of embryo transfer quality on pregnancy and live birth delivery rates. *J Assist Reprod Genet*. 2012 [Citado 30 ago 2023];29:131–135. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270140/>

Tobler KJ, Zhao Y, Weissman A, Majumdar A, Leong M et al. Worldwide survey of IVF practices: trigger, retrieval and embryo transfer techniques. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 [Citado 28 ago 2023]; 290:561–568 Disponibile en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-014-3232-6>

Tomás C, Tikkinen K, Tuomivaara L, Tapanainen JS, Martikainen H. The degree of difficulty of embryo transfer is an independent factor for predicting pregnancy. *Human*

Reproduction [Internet]. 2002 [Consultado 27 Nov 2023]; 17(10): 2632-2635. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/17/10/2632/607745>

Toth TL, Lee MS, Bendikson KA, Reindollar RH. Embryo transfer techniques: an American Society for Reproductive Medicine survey of current Society for Assisted Reproductive Technology practices. Fertility and Sterility. 2017 [Citado 28 ago 2023]; 107(4): 1003-1011 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28366408/>

World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO 2018. [Internet] 2018. [Citado 06 sept 2022] Disponible en: <https://icd.who.int/en>.

ANEXOS

1) Hoja de recolección de datos

Centro Universitario de Medicina Reproductiva

Hospital Universitario “José Eleuterio González”, UANL.

“Efecto de la duración de la transferencia embrionaria sobre los resultados de técnicas de reproducción asistida”

#	Fecha:	
Edad: _____ años	IMC: _____ kg/m ²	Comorbilidades:
Diagnóstico de Infertilidad / Factor de infertilidad:	Años de Infertilidad:	
TRANSFERENCIA EMBRIONARIA		
Tipo de Transferencia: 1. TE (fresco) 2. TEC (congelados)	Grosor Endometrial (mm): _____ # Embriones transferidos: _____ Calidad Embrionaria: _____	
Duración de Transferencia (segundos)	Calidad de la Transferencia 1. A 2. B 3. C	
Embarazo Bioquímico 1. Si β-hCG: _____ 2. No	Embarazo Clínico 1. Si 2. No	

Dictamen de Aprobación del Protocolo



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. OTTO HUGO VALDÉS MARTÍNEZ
Investigador Principal
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente. -

Estimado Dr. Valdés:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI23-00308** con fecha del **15 de septiembre de 2023** recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso III, 102, 111 y 112 del Decreto que modifica el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los la calidad técnica y el mérito científico para garantizar la correcta conducción que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado: **"Efecto de la duración de la transferencia embrionaria sobre los resultados de técnicas de reproducción asistida"**.

De igual forma el(los) siguiente(s) documento(s):

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo escrito en extenso	2.0	Octubre 2023

Por lo tanto, usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Departamento de Ginecología y Obstetricia** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **G123-00020**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **03 de noviembre de 2024**.

Participando además la Dra. Eva Merab Márquez Mata como **tesista**, el Dr. Felipe Arturo Morales Martínez, Dra. Lilith Villarreal Pineda, Dra. Selene Marysol García Luna, Dra. Cristina Aide Ramírez Colunga y la estudiante Brenda Michelle Hernández Robles como Co-Investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Toda revisión y seguimiento serán sujetos a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. González s/n, Col. Miras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



Septiembre 15, 2023



El seguimiento continuo al estudio aprobado será el siguiente:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación y/o en la conducción del estudio.
3. Cuando cualquier evento o nueva información pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y la seguridad de los sujetos en investigación durante la conducción del proyecto de investigación.

Atentamente,
"Alere Flamam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León., a 03 de noviembre de 2023



DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 818329 4050, Ext. 2870 o 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



September 19, 2023



DR. OTTO HUGO VALDÉS MARTÍNEZ

Investigador Principal
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente. -

Estimado Dr. Valdés:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI23-00308** con fecha del **15 de septiembre de 2023** recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado: **"Efecto de la duración de la transferencia embrionaria sobre los resultados de técnicas de reproducción asistida"**.

De igual forma el(los) siguiente(s) documento(s):

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo escrito en extenso	2.0	Octubre 2023
Anexos: Hoja de recolección de datos	2.0	Octubre 2023

Por lo tanto, usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Departamento de Ginecología y Obstetricia** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **G123-00020**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **03 de noviembre de 2024**.

Participando además la Dra. Eva Merab Márquez Mata como **tesista**, el Dr. Felipe Arturo Morales Martínez, Dra. Lilith Villarreal Pineda, Dra. Selene Marysol García Luna, Dra. Cristina Aide Ramírez Colunga y la estudiante Brenda Michelle Hernández Robles como **Co-Investigadores**.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Miras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
Teléfonos: 818329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



Septiembre 15, 2023



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Toda revisión y seguimiento serán sujetos a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

El seguimiento continuo al estudio aprobado será el siguiente:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación y/o en la conducción del estudio.
3. Cuando cualquier evento o nueva información pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y la seguridad de los sujetos en investigación durante la conducción del proyecto de investigación.

Atentamente,

"Alere Flamman Veritatis"

Monterrey, Nuevo León., a 03 de noviembre de 2023

DR. med. OSCAR DE LA GARZA CASTRO
Presidente del Comité de Ética en Investigación



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 818329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



September 15, 2022

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Eva Merab Márquez Mata

Candidata para el grado de

Subespecialista en Biología de la Reproducción Humana

Tesis: EFECTO DE LA DURACIÓN DE LA TRANSFERENCIA EMBRIONARIA
SOBRE LOS RESULTADOS DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el 03 de enero de 1991, hija del Lic. Oscar Márquez Cepeda y la Lic. Odelia Mata Quintero.

Educación: Egresada del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM) con el grado de Médico Cirujano en el 2016 y egresada por la Universidad Autónoma de Tamaulipas (UAT) obteniendo el grado de Ginecología y Obstetricia en el año 2021.

Abstract

Background. Embryo transfer (ET) is a crucial step within Assisted Reproductive Techniques (ART), within it is believed that a prolonged transfer leads to low success and pregnancy rates due to greater contact of the transfer catheter with the uterus and the endometrium that can cause endometrial damage, due to the triggering of uterine contractions and finally to the greater exposure of the embryo to adverse environmental factors.

Objective. To evaluate the association of the duration of embryo transfer on the results of assisted reproduction techniques.

Material and methods. A prospective, descriptive, observational and comparative cohort study was carried out at the University Center for Reproductive Medicine (CeUMeR), of University Hospital “Dr. José Eleuterio González”, UANL. A population of patients undergoing an embryo transfer was included, with a population sample calculation of 38. An embryo transfer was performed according to the usual operating procedures of the CeUMeR and the time of the ET was measured with a chronometer from the moment in which the embryos were loaded into the Sidney catheter, until they were deposited in the uterine fundus.

Results. A total of 45 women with embryo transfers were identified and analyzed. The total time of the procedure had an average of 155 seconds (SD 9.5) and the time from the embryo loading into the catheter to the release in the uterine fundus (cat -a -FU) had an average of 96.5 seconds (SD 7.6) $p < 0.01$. Three groups of time intervals were performed to compare those ETs with positive and negative pregnancy: $< 74s$, 74 to 100s and $> 100s$. For biochemical pregnancy, the highest success rate was obtained in those embryo transfers with a duration between 74-100 seconds with 43%, followed by < 74 seconds and > 100 seconds each with 28.5% respectively ($p=0.4$). For clinical pregnancy the highest success rate was for pregnancies with intervals of 74-100 seconds with 39%, followed by > 100 seconds with 33% and in third place < 74 seconds with 28%. In the bivariate analysis, a greater probability of biochemical pregnancy was observed within the time interval

between 74-100 seconds with an OR 2.2 (95% CI 0.4-10.2), followed by <74 seconds with OR 1 (95% CI 0.2-4.4; p =1.00). For clinical pregnancy, the highest probability of pregnancy was for the interval between 74 to 100s with OR 1.3 (95% CI 0.3-5.7), followed by the interval <74 seconds with an OR 0.75 (95% CI 0.1-3.4) p=0.7.

Conclusions. No association was found between the duration of ET and pregnancy outcomes. The analysis suggests that there could be an optimal time interval associated with a better success rate, with an interval between 74 - 100 seconds for the population studied, however, there is still a lack of research for a precise determination.

Key words: *Assisted Reproduction Techniques, In Vitro Fertilization, Embryo Transfer, Frozen Embryo Transfer, Biochemical Pregnancy, Clinical Pregnancy.*