UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

"TRANSFERENCIA EMBRIONARIA EN ETAPA DE SEGMENTACIÓN VERSUS BLASTOCISTO EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA: REVISIÓN PARAGUAS DE METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS"

POR

DR. JULIO PALAU TORRE

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

SEPTIEMBRE 2026

TRANSFERENCIA EMBRIONARIA EN ETAPA DE SEGMENTACIÓN VERSUS BLASTOCISTO EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA: REVISIÓN PARAGUAS DE METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Aprobación de la Tesis:

Dr. Luis Humberto Sordia Hernández
Director de Tesis

Dr. med. Emilio Modesto Treviño Salinas
Jefe del Servicio de Ginecología

Dr. med. Abel Guzmán López
Director del Departamento de Ginecología y Obstetricia

Dr. Oscar Rubén Treviño Montemayor
Coordinador de Investigación

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

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer principalmente a mis maestros, quienes me exigieron para dar más de lo que yo podía dar. Especialmente al Dr. Sordia por ser ese mentor que necesita cada uno en lo profesional y personal dentro de esta profesión tan difícil. Al Dr. Arturo por confiar en mí en todo momento. Al Dr. Otto por esa vocación de enseñanza fiel a su estilo.

Gracias a todo el equipo de CeUMeR. Embriólogas Alejandra y Lilith por su gran trabajo. Marifer, Ofelia y Shalma por estar siempre al pendiente de nuestras pacientes. Enfermeras y Fernando, permitiendo que todo esté bien para lograr atender a nuestras pacientes.

Agradecer también a Fernanda por esa entrega total y acompañamiento en todo momento junto con mis hijos Fernando, Julia y Emilio.

Gracias a mis papás y a mi hermano por siempre apoyarme.

Gracias a la Universidad Autónoma de Nuevo León, por permitir lograr uno más de mis sueños

DEDICATORIA

A mi esposa Fernanda, que sin ella esto no hubiera sido posible.

A mis hijos Fer, Julia y Emilio, que junto con mi esposa se han convertido en la razón para conseguir mis logros.

A mis papás quienes me enseñaron los valores y apoyarme en mis decisiones dándome las herramientas para seguir hasta este instante.

Por último, a mis pacientes, que sin ellos no podría formarme como subespecialista.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I. RESUMEN 1

CAPÍTULO II. INTRODUCCIÓN 3

CAPÍTULO III. OBJETIVOS 17

CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODOS 18

CAPÍTULO V. RESULTADOS 28

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN 39

CAPÍTULO VII. CONCLUSIÓN 42

CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 43

CAPÍTULO IX. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 47

CAPÍTULO I.

RESUMEN

Introducción: La infertilidad constituye un problema relevante de salud reproductiva y las técnicas de reproducción asistida, particularmente la fertilización in vitro y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, representan alternativas fundamentales para su tratamiento. Uno de los aspectos centrales durante estos procedimientos es la selección del estadio de desarrollo embrionario para la transferencia. Tradicionalmente, la transferencia se realizaba en etapa de segmentación, durante los días 2–3 del desarrollo; sin embargo, los avances en los sistemas de cultivo han favorecido la transferencia en estadio de blastocisto, durante los días 5–6. Aunque esta última estrategia puede mejorar algunos desenlaces por transferencia, el cultivo prolongado también puede incrementar la pérdida embrionaria antes de alcanzar el estadio de transferencia, por lo que su beneficio global continúa siendo motivo de debate.

Objetivos: Analizar y comparar los desenlaces reproductivos posteriores a la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto frente a la transferencia en etapa de segmentación en mujeres sometidas a fertilización in vitro o inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

Métodos: Se realizó una revisión paraguas de revisiones sistemáticas con metaanálisis, de acuerdo con las recomendaciones *Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews* (PRIOR). El protocolo fue registrado prospectivamente en PROSPERO (CRD420251154096). Se incluyeron revisiones sistemáticas con metaanálisis que compararan transferencia embrionaria en etapa de segmentación, días 2–3, frente a transferencia en estadio de blastocisto, días 5–6, y cuya evidencia proviniera exclusivamente de ensayos clínicos aleatorizados. La búsqueda incluyó bases de datos bibliográficas especializadas y no se establecieron restricciones por fecha de publicación. Dos revisores realizaron de forma independiente la selección de estudios, extracción de datos y evaluación

metodológica. La calidad de las revisiones se evaluó mediante AMSTAR-2 y la certeza de la evidencia mediante GRADE. Cuando al menos dos revisiones proporcionaron estimaciones comparables para un mismo desenlace, se efectuó un metaanálisis paraguas mediante modelos de efectos aleatorios y estimación de máxima verosimilitud restringida. La heterogeneidad se cuantificó mediante I^2.

Resultados: Se identificaron 2,085 registros, de los cuales 797 correspondieron a duplicados. Después del proceso de selección se incluyeron cinco revisiones sistemáticas con metaanálisis, que en conjunto comprendieron 35 ensayos clínicos aleatorizados. Se identificó un alto grado de superposición entre los estudios primarios, con un área cubierta corregida de 20.7%. La transferencia en estadio de blastocisto se asoció con mayor tasa de nacido vivo (OR 1.42; IC95% 1.19–1.70), embarazo clínico (OR 1.29; IC95% 1.20–1.39), embarazo en curso (OR 1.69; IC95% 1.07–2.65) e implantación (OR 1.38; IC95% 1.09–1.74). No se identificó diferencia estadísticamente significativa en embarazo acumulado (OR 0.82; IC95% 0.65–1.03), aborto espontáneo (OR 0.94; IC95% 0.66–1.34), embarazo múltiple (OR 1.03; IC95% 0.87–1.23) ni embarazo ectópico (OR 0.73; IC95% 0.27–2.00). En contraste, el cultivo hasta blastocisto se asoció con una mayor tasa de cancelación del ciclo (OR 2.36; IC95% 1.81–3.09).

Conclusión: La transferencia embrionaria en estadio de blastocisto se asocia con mejores desenlaces reproductivos por transferencia, particularmente en las tasas de nacido vivo, embarazo clínico, embarazo en curso e implantación. Sin embargo, este beneficio se acompaña de una mayor probabilidad de cancelación del ciclo y no se observa una ventaja significativa cuando se consideran los desenlaces acumulados.

Palabras clave: fertilización in vitro, transferencia embrionaria, blastocisto, etapa de segmentación, reproducción asistida, metaanálisis paraguas.

CAPÍTULO II.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad representa un problema relevante de salud reproductiva a nivel mundial y ha propiciado un incremento progresivo en la utilización de técnicas de reproducción asistida. Entre ellas, la fertilización in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) constituyen procedimientos ampliamente utilizados para facilitar la concepción en parejas con diferentes causas de infertilidad. Dentro de estos tratamientos, la selección del momento apropiado para realizar la transferencia embrionaria constituye una decisión clínica fundamental, debido a su posible influencia sobre la implantación, el embarazo clínico y el nacimiento de un recién nacido vivo.

Históricamente, la transferencia embrionaria se realizaba predominantemente durante la etapa de segmentación, correspondiente a los días 2–3 del desarrollo embrionario. Sin embargo, los avances en los medios de cultivo y las técnicas de laboratorio han permitido mantener los embriones *in vitro* durante periodos más prolongados y realizar la transferencia en estadio de blastocisto, habitualmente durante los días 5–6. Esta evolución ha generado un cambio progresivo en la práctica clínica hacia el cultivo embrionario extendido.

La principal justificación biológica para la transferencia de blastocistos radica en que el cultivo prolongado permite una selección embrionaria adicional. Los embriones capaces de desarrollarse hasta los días 5–6 han superado etapas tempranas críticas del desarrollo y podrían presentar una mayor competencia biológica. Asimismo, la transferencia en este estadio podría favorecer una mejor sincronización entre el desarrollo embrionario y la receptividad endometrial. Estas características han contribuido a observar tasas superiores de implantación, embarazo y nacido vivo por transferencia en algunos ensayos y metaanálisis.

No obstante, el cultivo hasta blastocisto también presenta posibles desventajas. Algunos embriones que podrían haber sido transferidos durante la etapa de segmentación pueden detener su desarrollo antes de alcanzar el estadio de blastocisto. Este fenómeno puede ocasionar que una proporción de pacientes no disponga de embriones para transferencia ni criopreservación, generando la cancelación completa del ciclo. Este riesgo puede adquirir especial relevancia en mujeres con respuesta ovárica reducida, edad reproductiva avanzada o un número limitado de embriones disponibles.

Esta situación pone de manifiesto una diferencia conceptual importante entre los resultados obtenidos por transferencia y aquellos obtenidos por ciclo iniciado. Una estrategia puede alcanzar mejores tasas de implantación o nacido vivo entre las pacientes que efectivamente llegan a la transferencia, pero no necesariamente producir una mayor probabilidad global de éxito cuando se incluyen las pacientes cuyos embriones no alcanzaron el estadio requerido.

En este sentido, los desenlaces acumulados adquieren particular relevancia. La tasa acumulada de nacido vivo considera todos los nacimientos obtenidos mediante transferencias frescas y criopreservadas derivadas de un mismo ciclo de estimulación ovárica y, por tanto, refleja de manera más completa la probabilidad real de éxito para la paciente. Se ha propuesto que este desenlace es clínicamente más representativo que las tasas correspondientes exclusivamente a una transferencia individual.

Durante las últimas décadas se han publicado múltiples ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis que comparan ambos estadios de transferencia. Sin embargo, sus resultados no han sido completamente consistentes. Las diferencias en las poblaciones estudiadas, edad materna, número de embriones transferidos, características de los ciclos frescos o criopreservados, condiciones del laboratorio y definiciones de los desenlaces dificultan establecer una conclusión uniforme.

Ante la existencia de múltiples revisiones sistemáticas sobre una misma pregunta clínica, una revisión paraguas permite integrar y evaluar jerárquicamente la evidencia disponible. Este diseño sintetiza los resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis previamente publicados, permite identificar concordancias y discrepancias entre ellos y facilita la evaluación estructurada de su calidad metodológica. En el presente estudio se restringió el análisis final a metaanálisis derivados exclusivamente de ensayos clínicos aleatorizados, con el objetivo de trabajar con el nivel de evidencia experimental disponible más alto para esta comparación.

Por lo anterior, el presente trabajo tiene como propósito sintetizar críticamente la evidencia disponible sobre los desenlaces reproductivos posteriores a la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto frente a la transferencia en etapa de segmentación, con especial énfasis en la tasa de nacido vivo, los resultados acumulados y el riesgo de cancelación del ciclo.

MARCO TEÓRICO

Las técnicas de reproducción asistida comprenden diferentes procedimientos destinados a lograr un embarazo mediante la manipulación de ovocitos, espermatozoides o embriones. La fertilización in vitro y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides incluyen estimulación ovárica, recuperación de ovocitos, fecundación, cultivo embrionario y transferencia del embrión a la cavidad uterina. La transferencia constituye la última etapa del tratamiento y requiere la adecuada coordinación entre el desarrollo embrionario y las condiciones del endometrio (1). Las prácticas actuales buscan obtener un nacimiento vivo con el menor riesgo posible de embarazo múltiple, por lo que también se ha reducido progresivamente el número de embriones transferidos (2).

Después de la fecundación, el cigoto inicia divisiones celulares sucesivas. Durante los primeros días se encuentra en etapa de segmentación y habitualmente alcanza entre cuatro y ocho células hacia los días 2 y 3. El desarrollo posterior comprende la compactación, formación de la mórula y finalmente el blastocisto, que suele alcanzarse durante los días 5 y 6. La transferencia puede efectuarse en cualquiera de estos momentos, aunque la mejor etapa para realizarla ha sido motivo de estudio desde la introducción del cultivo embrionario prolongado (3).

Durante los primeros años de la fertilización in vitro era habitual transferir los embriones durante la etapa de segmentación. Las condiciones de cultivo disponibles limitaban la permanencia del embrión fuera del organismo durante varios días. La mejoría de los medios de cultivo, los sistemas de incubación y el funcionamiento de los laboratorios permitió mantener los embriones hasta el estadio de blastocisto con mayor seguridad. El ensayo de Gardner et al. fue uno

de los primeros estudios aleatorizados que mostró la posibilidad de mejorar la implantación mediante cultivo y transferencia en estadio de blastocisto (4).

El cultivo prolongado permite observar el comportamiento del embrión durante un periodo adicional antes de decidir cuál será transferido. Un embrión que alcanza el estadio de blastocisto ha mantenido su desarrollo durante aproximadamente cinco o seis días y ha superado etapas adicionales de división y diferenciación celular. Esta selección basada en el desarrollo puede favorecer la identificación de embriones con mayor capacidad de implantación. Además, la transferencia en los días 5 o 6 se aproxima temporalmente al momento en que el embrión alcanza la cavidad uterina durante la reproducción natural (3,5).

El cultivo hasta blastocisto también puede disminuir el número de embriones disponibles. Algunos embriones que podrían haber sido transferidos durante los días 2 o 3 detienen su desarrollo antes de llegar a los días 5 o 6. Cuando ninguno alcanza el estadio esperado, el ciclo puede finalizar sin transferencia. Esta posibilidad diferencia de manera importante ambas estrategias y ha sido descrita en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que comparan directamente la transferencia en etapa de segmentación con la transferencia de blastocistos (3,6).

La elección del día de transferencia no puede basarse únicamente en la capacidad del embrión para alcanzar el blastocisto. El número de ovocitos obtenidos, la cantidad de embriones fecundados, la edad de la mujer, la respuesta a la estimulación y el desempeño del laboratorio pueden modificar la probabilidad de disponer de uno o más embriones después de varios días de cultivo. Havasi et al. estudiaron esta cuestión en pacientes con baja respuesta ovárica y señalaron que la disponibilidad limitada de embriones modifica la comparación entre nacido vivo por transferencia y nacido vivo acumulado (7).

Los desenlaces utilizados para medir el éxito del tratamiento también condicionan la comparación entre ambas estrategias. La implantación describe la capacidad del embrión transferido para establecerse en el endometrio. El embarazo clínico

se establece mediante la identificación ultrasonográfica de un saco gestacional, mientras que el embarazo en curso requiere la persistencia de una gestación viable después de las primeras semanas. El nacido vivo representa un desenlace posterior y de mayor relevancia clínica porque confirma que el tratamiento culminó en el nacimiento de un recién nacido vivo (3).

Una tasa calculada por transferencia considera solamente a las mujeres en quienes se realizó el procedimiento. Los ciclos en los que ningún embrión llegó al momento planeado para la transferencia quedan fuera del denominador. La prolongación del cultivo puede elevar la proporción de embarazos entre las pacientes que finalmente reciben un blastocisto y al mismo tiempo aumentar el número de ciclos sin transferencia. La diferencia entre ambos denominadores explica parte de las discrepancias observadas entre los resultados publicados sobre segmentación y blastocisto (3,6).

La tasa acumulada incorpora las transferencias posteriores de embriones obtenidos de una misma estimulación ovárica. Malizia et al. emplearon este enfoque para describir la probabilidad de nacido vivo después de varios intentos derivados del tratamiento de fertilización in vitro (8). Posteriormente, el uso de resultados acumulados adquirió mayor relevancia debido al aumento de la criopreservación y de la transferencia única de embriones. De esta forma, el resultado de una estimulación no queda limitado a la primera transferencia realizada.

La criopreservación permitió conservar los embriones no utilizados para transferencias posteriores. Las mejoras en las técnicas de vitrificación incrementaron el uso de ciclos con embriones criopreservados y facilitaron el análisis de los resultados obtenidos a partir de toda una cohorte embrionaria. Zaat et al. encontraron que una estrategia basada en la criopreservación de todos los embriones y una estrategia convencional con transferencia fresca presentaban resultados similares en nacido vivo acumulado, aunque diferían en otros desenlaces asociados al tratamiento (9).

La transferencia fresca y la transferencia de embriones criopreservados tampoco deben considerarse como procedimientos idénticos. En una transferencia fresca, el endometrio ha estado expuesto a la estimulación ovárica realizada durante el mismo ciclo. En una transferencia posterior pueden utilizarse ciclos naturales, ciclos naturales modificados o esquemas hormonales para preparar el endometrio. El ensayo de Shi et al., realizado en mujeres ovulatorias, no encontró diferencias significativas en nacido vivo después de la primera transferencia entre embriones frescos y criopreservados, aunque la criopreservación se asoció con menor frecuencia de síndrome de hiperestimulación ovárica (10).

La expansión de la transferencia de embriones criopreservados hizo necesaria una mejor definición de la preparación endometrial. Mumusoglu et al. revisaron los protocolos de ciclo natural, ciclo natural modificado y tratamiento hormonal, así como la duración de la exposición a progesterona antes de la transferencia (11). La sincronización temporal adquiere especial relevancia cuando se transfieren blastocistos, debido a que el endometrio debe haber completado los cambios secretorios correspondientes al estadio embrionario que será colocado en la cavidad uterina.

La progesterona participa en la transformación secretora del endometrio y en el establecimiento del periodo de receptividad. Se han encontrado variaciones en las concentraciones séricas de progesterona entre pacientes sometidas a esquemas similares. Gaggiotti-Marre et al. observaron una asociación entre concentraciones bajas de progesterona antes de una transferencia criopreservada en ciclo natural y una menor tasa de nacido vivo (12). La relación entre estadio embrionario y preparación endometrial forma parte de las razones por las que no todos los resultados de transferencias frescas pueden extrapolarse directamente a transferencias criopreservadas.

La receptividad endometrial ha sido estudiada mediante características ultrasonográficas, histológicas, hormonales y moleculares. Se han desarrollado pruebas destinadas a identificar el periodo de mayor receptividad y modificar el

momento de la transferencia. Sin embargo, su aplicación rutinaria no ha mostrado un beneficio constante. Riestenberg et al. no encontraron un incremento en la tasa de nacido vivo con el empleo rutinario de pruebas de receptividad endometrial durante primeros ciclos de transferencia (13). Estos elementos muestran que el éxito de la transferencia depende tanto de la capacidad del embrión como de su sincronización con el endometrio.

La comparación directa entre transferencia en etapa de segmentación y blastocisto ha sido evaluada durante más de dos décadas. Papanikolaou et al. reunieron ensayos clínicos en los que se transfirió un número comparable de embriones y encontraron una mayor tasa de nacido vivo con blastocistos en determinados grupos de pacientes (5). Años después, Martins et al. realizaron una nueva revisión sistemática y metaanálisis de los desenlaces reproductivos, con resultados que mostraron que la diferencia entre ambos estadios no era uniforme para todas las variables evaluadas (14).

La incorporación de nuevos ensayos mantuvo el interés en esta comparación. Li et al. evaluaron específicamente la transferencia única de un blastocisto frente a la transferencia única de un embrión en etapa de segmentación durante ciclos frescos (6). La comparación mediante transferencia única reduce la influencia que puede ejercer sobre los resultados el número diferente de embriones transferidos y se encuentra en línea con la tendencia de los programas modernos de reproducción asistida a disminuir los embarazos múltiples.

La revisión Cochrane de Glujovsky et al., publicada en 2022, incluyó 32 ensayos clínicos aleatorizados y 5,821 mujeres o parejas. La transferencia fresca de blastocistos presentó una mayor tasa de nacido vivo que la transferencia en etapa de segmentación. También se encontró una mayor tasa de embarazo clínico. La frecuencia de ciclos en los que no fue posible transferir ningún embrión fue mayor cuando se planificó transferencia en estadio de blastocisto. Para los desenlaces acumulados, los autores señalaron que no existía suficiente información para establecer una ventaja clara del cultivo prolongado (3).

La posibilidad de no alcanzar la transferencia adquiere mayor relevancia cuando existen pocos embriones. Una paciente con varios embriones disponibles puede mantener opciones de transferencia aun cuando algunos detengan su desarrollo durante el cultivo. En una paciente con uno o dos embriones, la pérdida de un solo embrión representa una proporción considerable de la cohorte. La revisión de Havasi et al. mostró que esta diferencia debe ser tomada en cuenta al comparar ambas estrategias en pacientes con baja respuesta ovárica (7).

El uso de blastocistos también ha favorecido la transferencia de un solo embrión. Las recomendaciones de la American Society for Reproductive Medicine y de la Society for Assisted Reproductive Technology buscan reducir los embarazos múltiples mediante límites en el número de embriones transferidos según edad, pronóstico y estadio embrionario (2). La mejor capacidad de selección antes de transferir un blastocisto facilita la elección de un único embrión en pacientes con buen pronóstico y evita parte del riesgo asociado con la transferencia simultánea de dos o más embriones.

Además del embarazo y el nacido vivo, se han evaluado aborto espontáneo, embarazo múltiple, embarazo ectópico y desenlaces perinatales. La etapa embrionaria por sí sola no ha mostrado una relación uniforme con todos estos resultados. Alviggi et al. analizaron embarazos únicos después de transferencia en estadio de blastocisto y segmentación y encontraron diferencias en algunos desenlaces perinatales según se tratara de ciclos frescos o criopreservados (15). En ciclos frescos, la transferencia de blastocistos se relacionó con una mayor frecuencia de nacimiento pretérmino en el análisis conjunto, mientras que la relación fue diferente en los ciclos con embriones criopreservados.

El tipo de ciclo utilizado para la transferencia de embriones criopreservados también se ha relacionado con resultados maternos y neonatales. En estudios poblacionales, los ciclos programados sin cuerpo lúteo han presentado mayores tasas de trastornos hipertensivos del embarazo y otros desenlaces obstétricos que los ciclos naturales (16). Terho et al. describieron una mayor frecuencia de

peso elevado al nacimiento y recién nacidos grandes para la edad gestacional después de transferencia de embriones criopreservados en comparación con transferencias frescas (17). Por esta razón, los estudios que combinan sin distinción transferencias frescas y criopreservadas pueden reunir poblaciones sometidas a exposiciones diferentes.

La ejecución del procedimiento de transferencia añade otra fuente de variabilidad. D'Angelo et al. recopilaron recomendaciones sobre preparación, guía ultrasonográfica, equipo, técnica y capacitación del personal encargado de la transferencia (1). Cirillo et al. analizaron 19,824 transferencias realizadas por 32 operadores y encontraron diferencias en la tasa de embarazo en curso de acuerdo con el operador que efectuaba el procedimiento (18). Estos factores no determinan qué estadio embrionario es preferible, pero pueden modificar los resultados observados cuando se comparan estudios realizados en centros y periodos diferentes.

También existen diferencias entre laboratorios en las condiciones de cultivo y en la capacidad para mantener embriones hasta los días 5 o 6. Los resultados obtenidos con cultivo prolongado en un centro con experiencia no necesariamente son idénticos a los de un laboratorio con condiciones distintas. El consenso de Maribor incluyó indicadores de desempeño clínico para los programas de reproducción asistida y planteó la necesidad de monitorizar de manera estructurada los resultados de los centros (19). La selección del estadio embrionario debe estudiarse dentro de este contexto y no únicamente como una diferencia de dos o tres días en el momento de la transferencia.

El análisis de segmentación frente a blastocisto se ha vuelto más complejo conforme se han incorporado nuevas técnicas de laboratorio, vitrificación, transferencia única y mejores métodos de selección embrionaria. Una mayor tasa de nacido vivo entre las transferencias realizadas no responde necesariamente a la misma pregunta que la tasa de nacido vivo por ciclo iniciado o la tasa acumulada después de utilizar todos los embriones disponibles. La primera mide

el rendimiento de los embriones que llegaron a transferencia; las otras incluyen también la pérdida de embriones durante el cultivo y el aprovechamiento posterior de los embriones criopreservados (3,7,8).

Las revisiones sistemáticas publicadas sobre este tema tampoco son independientes entre sí. Diversos metaanálisis han utilizado varios de los mismos ensayos clínicos y han evaluado combinaciones distintas de desenlaces, poblaciones y tipos de transferencia. Las revisiones paraguas permiten ordenar este tipo de evidencia cuando existen varias revisiones sistemáticas sobre una misma pregunta, identificar la superposición de los estudios primarios y comparar la consistencia de los resultados disponibles (20).

JUSTIFICACIÓN

La elección entre transferir embriones en etapa de segmentación o prolongar el cultivo hasta blastocisto sigue siendo un punto relevante en reproducción asistida. La transferencia de blastocistos puede mejorar algunos desenlaces por transferencia, pero también aumenta el riesgo de que ningún embrión alcance el estadio necesario y el ciclo termine sin transferencia.

La evidencia disponible no es uniforme. Algunas revisiones han mostrado mejores tasas de implantación, embarazo clínico y nacido vivo con blastocistos, mientras que otras no han encontrado ventajas claras al analizar desenlaces acumulados. Además, varios metaanálisis incluyen los mismos ensayos clínicos, lo que puede sobreestimar la cantidad de evidencia independiente disponible.

Por ello, una revisión paraguas permite integrar los resultados existentes, evaluar la calidad metodológica de las revisiones y estimar la certeza de la evidencia. Este análisis busca establecer si el beneficio observado con la transferencia en estadio de blastocisto se mantiene al considerar también la cancelación de ciclos y los desenlaces acumulados, aspectos relevantes para la elección del momento de transferencia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los procedimientos de fertilización in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides, la transferencia embrionaria puede realizarse en etapa de segmentación, durante los días 2–3, o en estadio de blastocisto, durante los días 5–6.

El cultivo prolongado hasta blastocisto permite una mayor selección embrionaria y se ha relacionado con mejores tasas de implantación, embarazo clínico y nacido vivo por transferencia. Sin embargo, no todos los embriones alcanzan este estadio, por lo que algunas pacientes pueden terminar el ciclo sin embriones disponibles para transferencia o criopreservación.

Esto genera una diferencia importante entre los resultados por transferencia y los resultados por ciclo iniciado. Una estrategia puede mostrar mejores tasas de éxito entre quienes llegan a la transferencia, sin necesariamente mejorar los desenlaces acumulados.

Aunque existen varias revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre este tema, sus resultados y características metodológicas son variables. Además, existe una superposición importante de los ensayos incluidos entre revisiones.

Por lo anterior, es necesario integrar la evidencia disponible y valorar en conjunto los beneficios de la transferencia en estadio de blastocisto, el riesgo de cancelación y los desenlaces acumulados.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en los desenlaces reproductivos, particularmente en la tasa de nacido vivo, entre la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto (días 5–6) y la transferencia en etapa de segmentación (días 2–3) en mujeres sometidas a fertilización in vitro o inyección intracitoplasmática de espermatozoides, de acuerdo con la evidencia disponible en revisiones sistemáticas con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados?

CAPÍTULO III.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Comparar los desenlaces reproductivos, particularmente la tasa de nacido vivo, entre la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto (días 5–6) y la transferencia en etapa de segmentación (días 2–3) en mujeres sometidas a fertilización in vitro o inyección intracitoplasmática de espermatozoides, a partir de la evidencia disponible en revisiones sistemáticas con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

Objetivos secundarios

1. Comparar la tasa de embarazo clínico entre la transferencia en estadio de blastocisto y la transferencia en etapa de segmentación.
2. Comparar la tasa de embarazo en curso entre ambas estrategias de transferencia.
3. Comparar los desenlaces acumulados, incluyendo la tasa de embarazo acumulado, entre la transferencia en estadio de blastocisto y la transferencia en etapa de segmentación.
4. Comparar las tasas de implantación, aborto espontáneo, embarazo múltiple y embarazo ectópico entre ambas estrategias.
5. Comparar la tasa de cancelación del ciclo asociada con la transferencia en estadio de blastocisto frente a la transferencia en etapa de segmentación.
6. Evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas mediante AMSTAR-2 y la certeza de la evidencia para los principales desenlaces mediante GRADE.
7. Determinar el grado de superposición de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas mediante el área cubierta corregida (CCA).

CAPÍTULO IV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó una revisión paraguas de revisiones sistemáticas con metaanálisis, orientada a comparar los desenlaces reproductivos de la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto (días 5–6) frente a la transferencia en etapa de segmentación (días 2–3) en mujeres sometidas a fertilización in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

La revisión se realizó y reportó de acuerdo con las recomendaciones de Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews (PRIOR). El protocolo fue registrado prospectivamente en PROSPERO.

Duración y lugar donde se realizó el estudio

El estudio se desarrolló en la Universidad Autónoma de Nuevo León, México. De acuerdo con el registro de PROSPERO, el periodo establecido para la realización de la revisión comprendió del 20 de agosto de 2025 al 26 de junio de 2026. Al tratarse de una revisión de literatura, no se realizó reclutamiento de pacientes ni intervención clínica directa. La información analizada procedió de revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados previamente.

Características y criterios de la población:

La unidad de análisis estuvo constituida por revisiones sistemáticas con metaanálisis que compararon la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto con la transferencia en etapa de segmentación en mujeres sometidas a FIV o ICSI. Para el análisis final se incluyeron revisiones cuyos resultados procedieran exclusivamente de ensayos clínicos aleatorizados, con al menos un desenlace reproductivo cuantificable. Se consideraron transferencias de embriones frescos y criopreservados.

Criterios de inclusión

- Revisiones sistemáticas con metaanálisis.
- Estudios que compararan transferencia embrionaria en estadio de blastocisto (días 5–6) frente a transferencia en etapa de segmentación (días 2–3).
- Revisiones que incluyeran mujeres sometidas a FIV o ICSI.
- Metaanálisis constituidos por ensayos clínicos aleatorizados.
- Estudios que reportaran al menos un desenlace reproductivo cuantificable, como nacido vivo, embarazo clínico, embarazo en curso, embarazo acumulado, implantación, aborto espontáneo, embarazo múltiple, embarazo ectópico o cancelación del ciclo.
- Estudios que evaluaran transferencias frescas o criopreservadas.

Criterios de exclusión

- Revisiones narrativas.
- Revisiones sistemáticas sin metaanálisis.
- Revisiones basadas exclusivamente en estudios observacionales.
- Metaanálisis en red.
- Resúmenes de congresos sin publicación completa.
- Reportes de casos, cartas al editor y editoriales.

- Estudios que no compararan de forma independiente la transferencia en etapa de segmentación y en estadio de blastocisto.
- Estudios que no reportaran desenlaces reproductivos de interés.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos MEDLINE, PubMed, Embase, Scopus, Epistemonikos y Cochrane Database of Systematic Reviews. La estrategia de búsqueda se diseñó para identificar revisiones sistemáticas con metaanálisis que compararan la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto con la transferencia en etapa de segmentación en mujeres sometidas a fertilización in vitro o inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

Se utilizaron términos controlados y palabras libres relacionados con los conceptos de fertilización in vitro, inyección intracitoplasmática de espermatozoides, transferencia embrionaria, transferencia en estadio de blastocisto, transferencia en etapa de segmentación, revisión sistemática y metaanálisis. Los términos se adaptaron a la sintaxis y características de cada base de datos.

No se establecieron restricciones por fecha de publicación. Se incluyeron publicaciones en idioma inglés. Adicionalmente, se revisaron las listas de referencias de los estudios incluidos con el propósito de identificar publicaciones potencialmente elegibles no recuperadas en la búsqueda electrónica. La estrategia completa de búsqueda se documentó en el protocolo registrado en PROSPERO y en el apéndice correspondiente.

Selección de estudios

Los registros identificados fueron sometidos a un proceso de eliminación de duplicados. Posteriormente, dos revisores evaluaron de manera independiente los títulos y resúmenes de las referencias recuperadas con base en los criterios de elegibilidad previamente establecidos.

Los estudios considerados potencialmente relevantes fueron evaluados en texto completo. Las discrepancias entre los revisores se resolvieron mediante discusión y consenso. Cuando no fue posible alcanzar un acuerdo, participó un tercer revisor.

Los motivos de exclusión durante la evaluación de texto completo fueron documentados. El proceso de selección se representó mediante un diagrama de flujo conforme a las recomendaciones PRIOR.

Extracción de datos

La extracción de datos se realizó de manera independiente por dos revisores mediante un formato estandarizado previamente diseñado.

De cada revisión sistemática incluida se obtuvieron los siguientes datos: autor principal, año de publicación, número de estudios primarios incluidos, tamaño total de la muestra, características de la población, tipo de transferencia embrionaria, tipo de ciclo, número de embriones transferidos, desenlaces reproductivos evaluados, estimadores de efecto con sus intervalos de confianza del 95%, evaluación del riesgo de sesgo, registro previo del protocolo, fuentes de financiamiento y conflictos de interés.

Las discrepancias identificadas durante la extracción fueron resueltas mediante consenso entre los revisores. Cuando existieron datos relevantes no disponibles

o reportados de manera ambigua, se intentó contactar a los autores correspondientes.

Desenlaces evaluados

El desenlace principal fue la tasa de nacido vivo.

Como desenlaces secundarios se evaluaron la tasa de embarazo clínico, embarazo en curso, embarazo acumulado, implantación, aborto espontáneo, embarazo múltiple, embarazo ectópico y cancelación del ciclo.

La tasa de nacido vivo se definió como el nacimiento de al menos un recién nacido vivo posterior a la transferencia embrionaria. El embarazo clínico se consideró cuando existió evidencia ultrasonográfica de un saco gestacional intrauterino. El embarazo en curso se definió como una gestación viable después de las 12 semanas.

La tasa de implantación se definió con base en el número de sacos gestacionales respecto al número de embriones transferidos. El aborto espontáneo se consideró como la pérdida del embarazo antes de las 20 semanas de gestación. El embarazo múltiple se definió como la presencia de dos o más sacos gestacionales. La cancelación del ciclo se consideró cuando ningún embrión estuvo disponible para transferencia debido a detención del desarrollo o a la imposibilidad de alcanzar el estadio previsto.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas se evaluó mediante la herramienta AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews 2).

La evaluación fue realizada de manera independiente por dos revisores. Cada uno de los 16 dominios se calificó como "sí", "sí parcial" o "no", de acuerdo con los criterios establecidos por el instrumento.

La confianza global en los resultados de cada revisión se clasificó como alta, moderada, baja o críticamente baja. Las discrepancias entre los evaluadores se resolvieron mediante consenso o mediante la participación de un tercer revisor.

Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó mediante el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Para cada desenlace se consideraron los dominios de riesgo de sesgo, inconsistencia, indirectitud, imprecisión y sesgo de publicación. Con base en estos dominios, la certeza global de la evidencia se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja.

La evaluación fue realizada de manera independiente por dos revisores y las discrepancias se resolvieron mediante consenso.

Evaluación de la superposición de estudios

Debido a que un mismo ensayo clínico podía haber sido incluido en más de una revisión sistemática, se elaboró una matriz de citaciones de los estudios primarios.

El grado de superposición se evaluó mediante el área cubierta corregida (Corrected Covered Area, CCA). Los valores de 0–5%, 6–10%, 11–15% y >15% se interpretaron como superposición leve, moderada, alta y muy alta, respectivamente.

Síntesis de datos

Se realizó una síntesis narrativa de las características metodológicas, poblacionales y clínicas de las revisiones sistemáticas incluidas.

Cuando al menos dos revisiones reportaron estimaciones comparables para un mismo desenlace, se realizó un metaanálisis paraguas. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios debido a la heterogeneidad esperada entre las revisiones incluidas.

Los desenlaces dicotómicos se expresaron mediante odds ratio (OR) e intervalo de confianza del 95%. Cuando las medidas de efecto reportadas originalmente fueron diferentes, se realizaron las conversiones necesarias para mantener una medida común en la síntesis cuantitativa.

Análisis de la heterogeneidad

La heterogeneidad estadística se evaluó mediante la prueba Q de Cochran y el estadístico I^2.

Se consideraron valores de I^2 cercanos a 25%, 50% y 75% como indicativos de heterogeneidad baja, moderada y sustancial, respectivamente. Para la prueba Q de Cochran se consideró un valor de $p < 0.10$ como indicativo de heterogeneidad estadísticamente relevante.

Cuando se identificó heterogeneidad sustancial, se contempló la realización de análisis por subgrupos y análisis de sensibilidad de acuerdo con las características de las poblaciones, tipo de ciclo, número de embriones transferidos y calidad metodológica de las revisiones.

Evaluación del sesgo de la publicación

El sesgo de publicación y los efectos de estudios pequeños se evaluaron cuando el número de estudios disponibles permitió realizar estos análisis.

Se contempló la inspección visual de gráficos de embudo y la prueba de regresión de Egger. Se consideró un valor de $p < 0.10$ como indicativo de posible asimetría.

También se evaluó la presencia de exceso de significación estadística mediante la comparación entre el número observado y el número esperado de estudios con resultados estadísticamente significativos.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron en R versión 4.5.2, mediante RStudio versión 2026.01.0+392.

Para la síntesis cuantitativa se utilizó el paquete metaumbrella. Los metaanálisis paraguas se realizaron mediante modelos de efectos aleatorios y se empleó el método de máxima verosimilitud restringida (REML) para estimar la varianza entre estudios.

Se calcularon estimadores de efecto con intervalos de confianza del 95%. La significación estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$, excepto en los análisis de heterogeneidad y sesgo de publicación, en los cuales se consideró un punto de corte de $p < 0.10$.

Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión paraguas basada exclusivamente en información previamente publicada, no se realizó intervención directa sobre pacientes ni se recolectaron datos personales identificables.

Por esta razón, no existió riesgo directo para participantes humanos. Se respetaron los principios de integridad científica, adecuada citación de las fuentes y transparencia en la selección, extracción y análisis de la información.

Registro del protocolo

El protocolo de la revisión fue registrado prospectivamente en PROSPERO, con el título *Umbrella Meta-analysis of Reproductive Outcomes Following Blastocyst-Stage versus Cleavage-Stage Embryo Transfer (*CRD420251154096).

El registro se realizó el 25 de septiembre de 2025, con fecha de inicio del estudio el 20 de agosto de 2025 y fecha prevista de finalización el 26 de junio de 2026.

CAPÍTULO V.

RESULTADOS

Selección de los estudios

La búsqueda identificó 2,085 registros. Después de eliminar 797 duplicados, se evaluaron 1,288 títulos y resúmenes. De éstos, 18 publicaciones fueron seleccionadas para revisión de texto completo y finalmente cinco revisiones sistemáticas con metaanálisis cumplieron los criterios de inclusión.

Durante la evaluación de texto completo se excluyeron 13 publicaciones: cinco por no evaluar la intervención de interés, cuatro por duplicación, una por corresponder únicamente a un resumen, una por no incluir metaanálisis, una por tratarse de un metaanálisis en red y una por incluir estudios observacionales. La concordancia entre revisores fue adecuada tanto durante la evaluación de títulos y resúmenes ($\kappa = 0.71$) como durante la revisión de texto completo ($\kappa = 0.712$).

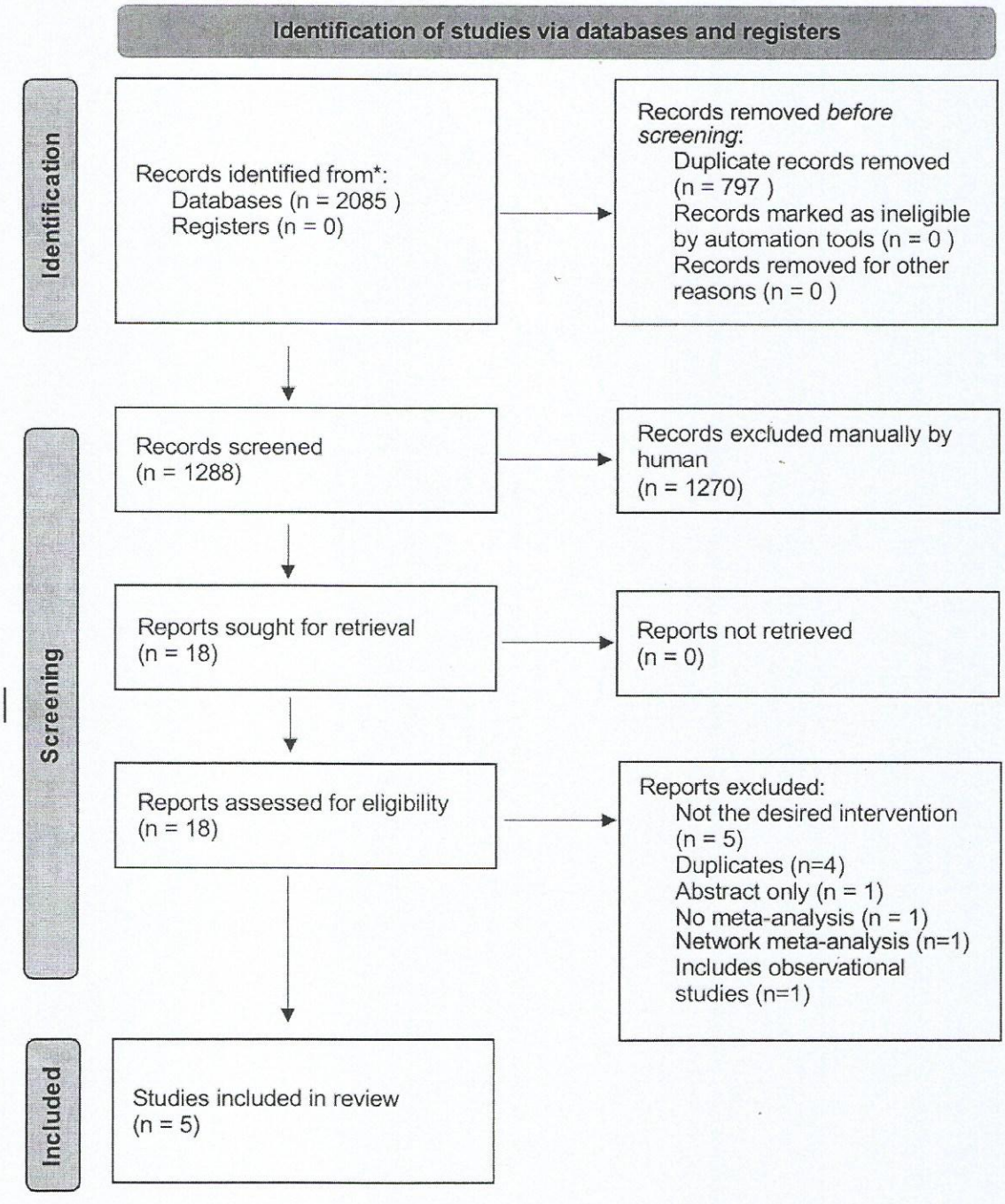


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

Características de las revisiones incluidas

Las cinco revisiones incluidas fueron publicadas por Papanikolaou et al. (2008), Wang et al. (2014), Martins et al. (2017), Li et al. (2021) y Glujovsky et al. (2022). Todas sintetizaron ensayos clínicos aleatorizados y comprendieron en conjunto 35 ECA distintos. El número de ensayos incluidos por revisión varió entre 5 y 32.

Cuatro revisiones evaluaron exclusivamente transferencias embrionarias frescas, mientras que Glujovsky et al. incluyó tanto ciclos frescos como criopreservados, analizados de manera separada. La mayoría de los ensayos incluyó mujeres con una edad media menor de 41 años, aunque la estratificación por edad no se reportó de forma uniforme.

Tabla 1. Características generales de las revisiones sistemáticas incluidas

Revisión	Año	ECA incluidos	Tipo de transferencia	Comparación
Papanikolaou et al.	2008	8	Fresca	Segmentación vs. blastocisto
Wang et al.	2014	7	Fresca	Segmentación vs. blastocisto
Martins et al.	2017	12	Fresca	Segmentación vs. blastocisto
Li et al.	2021	5	Fresca	Segmentación vs. blastocisto
Glujovsky et al.	2022	32	Fresca y criopreservada	Segmentación vs. blastocisto

Calidad metodológica

La calidad metodológica evaluada mediante AMSTAR-2 fue variable. Las revisiones de Martins et al., Papanikolaou et al. y Glujovsky et al. presentaron confianza global alta. Las revisiones de Li et al. y Wang et al. fueron clasificadas como de confianza críticamente baja, principalmente por deficiencias relacionadas con el registro prospectivo, reporte de estudios excluidos, fuentes

de financiamiento y evaluación de la influencia del riesgo de sesgo. La concordancia entre evaluadores para AMSTAR-2 fue sustancial (κ = 0.828).

Tabla 2. Evaluación global de la calidad metodológica mediante AMSTAR-2

Revisión	Evaluación global AMSTAR-2
Li et al., 2021	Críticamente baja
Martins et al., 2017	Alta
Papanikolaou et al., 2008	Alta
Glujovsky et al., 2022	Alta
Wang et al., 2014	Críticamente baja

Systematic Review	1. PICO	2. Protocol*	3. Study Design	4. Search Strategy*	5. Duplicate Selection	6. Duplicate Extraction	7. Excluded Studies*	8. Included Studies	9. Risk of Bias*	10. Funding Sources*	11. Meta-analysis	12. Impact RoB Meta-analysis	13. Impact RoB Results	14. Heterogeneity*	15. Publication Bias	16. Conflicts of Interest	Overall Rating
Yutao Li et al., 2021	Yes	No	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes	Critically Low
W.P. Martins et al., 2017	Yes	Yes	Yes	PY	Yes	Yes	PY	PY	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Papanikolaou et al., 2008	Yes	No	Yes	PY	PY	PY	Yes	Yes	PY	PY	Yes	PY	Yes	PY	Yes	Yes	High
Glujovsky D et al., 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Shan-Shan Wang et al., 2014	Yes	No	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	Yes	Critically Low

Legend: Yes = Fully met PY = Partial Yes No = Not met * = Critical Domain High = High quality Critically Low = Critical quality limitations

Figura 2. Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas mediante AMSTAR-2.

Superposición de estudios primarios

Se identificó una superposición importante de ensayos clínicos entre las revisiones incluidas. De los 35 ECA únicos, 16 (45%) aparecieron en más de una revisión y ocho fueron incluidos en tres o más metaanálisis.

El área cubierta corregida (CCA) fue de 20.7%, correspondiente a un grado de superposición muy alto. Por este motivo, la síntesis cuantitativa se realizó

utilizando los estimadores de los metaanálisis incluidos y no mediante una nueva combinación directa de los ensayos primarios.

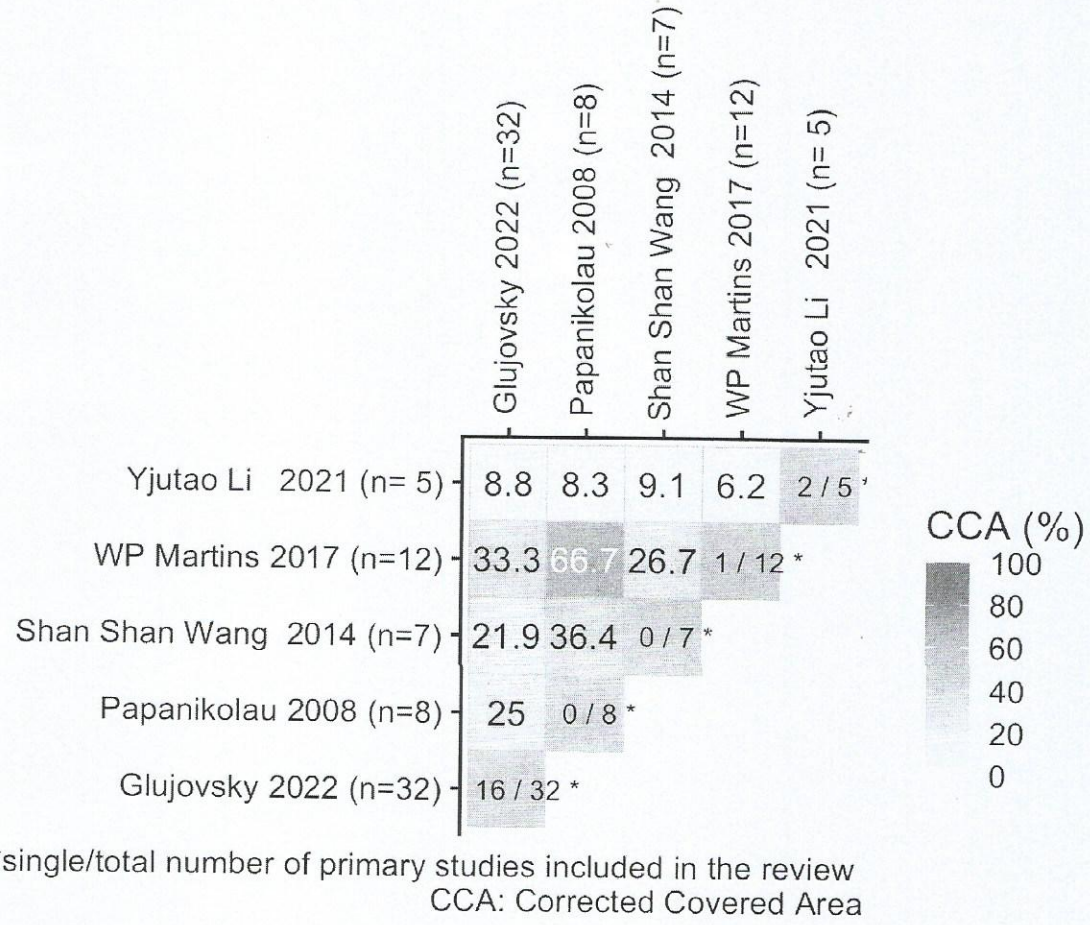


Figura 3. Superposición de ensayos clínicos aleatorizados entre las revisiones sistemáticas incluidas.

CCA: área cubierta corregida.

Síntesis de los desenlaces reproductivos

Tasa de nacido vivo

Tres revisiones aportaron información sobre nacido vivo. La transferencia en estadio de blastocisto se asoció con una mayor tasa de nacido vivo en comparación con la transferencia en etapa de segmentación (OR 1.42; IC95% 1.19–1.70; $p < 0.001$; $I^2 = 45.3\%$).

En la tabla GRADE corregida se incluyeron 4,394 participantes: se registraron 805/2,181 (36.9%) eventos con transferencia en blastocisto y 656/2,213 (29.5%) con transferencia en etapa de segmentación. Esto correspondió a aproximadamente 78 nacidos vivos adicionales por cada 1,000 pacientes, con un intervalo estimado de 38 a 121 adicionales. La certeza de la evidencia fue baja.

Embarazo clínico

Las cinco revisiones evaluaron embarazo clínico. La transferencia en estadio de blastocisto se asoció con una mayor tasa de embarazo clínico (OR 1.29; IC95% 1.20–1.39; $p < 0.001$; $I^2 = 1.8\%$), con heterogeneidad mínima.

La certeza de la evidencia fue moderada. Se registraron 2,825/6,578 (42.9%) embarazos clínicos en el grupo de blastocisto y 2,433/6,583 (37.0%) en el grupo de segmentación, equivalente a aproximadamente 63 eventos adicionales por cada 1,000 pacientes.

Embarazo en curso

Dos revisiones evaluaron embarazo en curso. La transferencia en blastocisto se asoció con mayor probabilidad de embarazo en curso (OR 1.69; IC95% 1.07–2.65; $p = 0.03$). Sin embargo, se observó heterogeneidad elevada ($I^2 = 81.1\%$).

La certeza de la evidencia fue muy baja, debido principalmente a limitaciones metodológicas de las revisiones participantes y a la imprecisión del estimador.

Embarazo acumulado

Dos revisiones reportaron embarazo acumulado. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre la transferencia en blastocisto y en etapa de segmentación (OR 0.82; IC95% 0.65–1.03; p = 0.091; I^2 = 0%).

La frecuencia fue de 286/590 (48.5%) con blastocisto y 303/566 (53.5%) con transferencia en etapa de segmentación. La certeza de la evidencia fue baja.

Implantación

Una revisión proporcionó información sobre implantación. La transferencia en blastocisto se asoció con mayor tasa de implantación (OR 1.38; IC95% 1.09–1.74; p = 0.007; I^2 = 64%).

Se registraron 235/648 (36.3%) eventos con blastocisto y 203/700 (29.0%) con segmentación. La certeza de la evidencia fue baja.

Cancelación del ciclo

Dos revisiones analizaron la cancelación del ciclo. El cultivo hasta blastocisto se asoció con una tasa significativamente mayor de cancelación (OR 2.36; IC95% 1.81–3.09; p < 0.001; I^2 = 0%).

La cancelación se presentó en 185/2,090 (8.9%) ciclos con blastocisto y en 86/2,141 (4.0%) ciclos con transferencia en etapa de segmentación, lo que correspondió a aproximadamente 50 cancelaciones adicionales por cada 1,000 ciclos. La certeza de la evidencia fue alta.

Aborto espontáneo, embarazo múltiple y embarazo ectópico

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las estrategias para aborto espontáneo (OR 0.94; IC95% 0.66–1.34; p = 0.732; I^2 = 67.7%),

embarazo múltiple (OR 1.03; IC95% 0.87–1.23; p = 0.725; I^2 = 0%) ni embarazo ectópico (OR 0.73; IC95% 0.27–2.00; p = 0.538; I^2 = 0%).

La certeza de la evidencia fue moderada para aborto espontáneo y embarazo múltiple, y baja para embarazo ectópico.

Tabla 3. Síntesis de los desenlaces reproductivos

Desenlace	Revisiones	OR (IC95%)	p	I^2
Nacido vivo	3	1.42 (1.19–1.70)	<0.001	45.3%
Embarazo clínico	5	1.29 (1.20–1.39)	<0.001	1.8%
Embarazo en curso	2	1.69 (1.07–2.65)	0.030	81.1%
Embarazo acumulado	2	0.82 (0.65–1.03)	0.091	0%
Implantación	1	1.38 (1.09–1.74)	0.007	64%
Cancelación del ciclo	2	2.36 (1.81–3.09)	<0.001	0%
Aborto espontáneo	4	0.94 (0.66–1.34)	0.732	67.7%
Embarazo múltiple	4	1.03 (0.87–1.23)	0.725	0%
Embarazo ectópico	2	0.73 (0.27–2.00)	0.538	0%

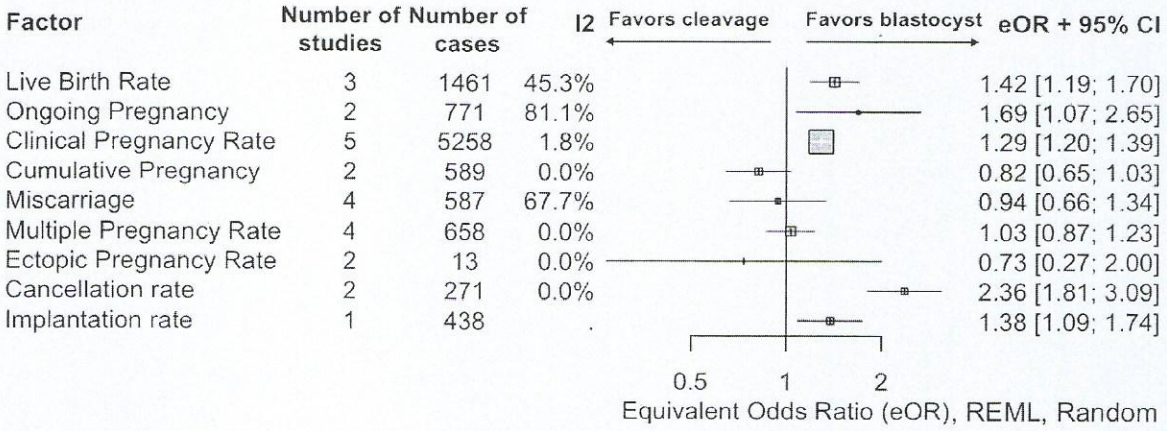


Figura 2. Forest plot de los desenlaces reproductivos de la transferencia en estadio de blastocisto versus etapa de segmentación.

Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia varió según el desenlace. La **cancelación del ciclo** presentó certeza alta. La evidencia fue moderada para embarazo clínico, aborto espontáneo y embarazo múltiple; baja para nacido vivo, embarazo acumulado, embarazo ectópico e implantación; y muy baja para embarazo en curso.

Tabla 4. Certeza de la evidencia según GRADE

Cleavage vs blastocyst stage transfer in women undergoing in vitro fertilization

GRADE Certainty assessment							Summary of findings				
							Study event rates (%)			Anticipated absolute effects	
Participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	With blastocyst stage transfer	With cleavage stage transfer	Relative effect (95% CI)	Risk with blastocyst stage transfer	Risk difference with cleavage stage transfer
Live Birth Rate											
4394 (3)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕◯◯ Low	805/2181 (36.9%)	656/2213 (29.5%)	**OR 1.42** (1.19 to 1.70)	805/2181 (36.9%)	**78 per 1,000** (from 38 more to 121 more)
Ongoing Pregnancy											
1834 (2)	very serious[a]	not serious	not serious	serious[b]	none	⊕◯◯◯ Very low[a,b]	450/944 (47.7%)	321/890 (36.1%)	**OR 1.69** (1.07 to 2.65)	450/944 (47.7%)	**130 more per 1,000** (from 17 more to 230 more)
Clinical Pregnancy Rate											
13161 (5)	serious[c]	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕◯ Moderate[c]	2825/6578 (42.9%)	2433/6583 (37.0%)	**OR 1.29** (1.20 to 1.39)	2825/6578 (42.9%)	**63 more per 1,000** (from 45 more to 82 more)
Cumulative Pregnancy											

No se encontró evidencia de exceso de significación para embarazo en curso ($p = 0.073$), cancelación del ciclo ($p = 0.446$), embarazo acumulado ($p = 0.773$), embarazo múltiple ($p = 0.657$), embarazo ectópico ($p = 0.643$) ni aborto espontáneo ($p = 0.348$).

CAPÍTULO VI.

DISCUSIÓN

La transferencia embrionaria en estadio de blastocisto se asoció con mayores tasas de nacido vivo, embarazo clínico, embarazo en curso e implantación en comparación con la transferencia en etapa de segmentación. Estos datos son consistentes con estudios previos que han descrito mejores resultados por transferencia con el cultivo embrionario prolongado hasta los días 5–6 (21–23).

La tasa de nacido vivo fue mayor con la transferencia en estadio de blastocisto, con un OR de 1.42 (IC95% 1.19–1.70). Sin embargo, la certeza de la evidencia para este desenlace fue baja. Además, la prueba de exceso de significación mostró una posible señal de reporte selectivo para nacido vivo. La interpretación de este resultado debe considerar también la superposición de ensayos clínicos entre las revisiones incluidas.

El embarazo clínico también fue más frecuente con la transferencia en blastocisto, con un OR de 1.29 (IC95% 1.20–1.39) y heterogeneidad mínima. El embarazo en curso mostró una asociación similar, aunque con heterogeneidad elevada y certeza de evidencia muy baja. En implantación se observó un OR de 1.38 (IC95% 1.09–1.74), pero este desenlace estuvo sustentado por una sola revisión y presentó heterogeneidad moderada.

El embarazo acumulado no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con un OR de 0.82 (IC95% 0.65–1.03). Este resultado difiere de los desenlaces obtenidos por transferencia y sugiere que la ventaja observada con el blastocisto no necesariamente se mantiene al considerar todos los intentos derivados de un mismo ciclo. Malizia et al. señalaron previamente que los desenlaces acumulados permiten una valoración más completa de la efectividad de la fertilización in vitro (24).

La cancelación del ciclo fue más frecuente con el cultivo hasta blastocisto, con un OR de 2.36 (IC95% 1.81–3.09), sin heterogeneidad entre las revisiones. Este desenlace presentó certeza alta según GRADE. La mayor tasa de cancelación se relaciona con la posibilidad de que algunos embriones no alcancen el estadio de blastocisto y no estén disponibles para transferencia o criopreservación. Este escenario puede ser particularmente relevante en pacientes con pocos embriones disponibles. Havasi et al. observaron que en mujeres con baja respuesta ovárica la relación entre nacido vivo y nacido vivo acumulado depende de la disponibilidad embrionaria (25).

No se encontraron diferencias significativas en aborto espontáneo, embarazo múltiple ni embarazo ectópico. La certeza de la evidencia fue moderada para aborto espontáneo y embarazo múltiple, y baja para embarazo ectópico. Los intervalos de confianza fueron amplios en algunos de estos desenlaces, por lo que no puede asumirse equivalencia entre ambas estrategias.

La calidad metodológica de las revisiones incluidas fue variable. Tres revisiones presentaron confianza alta mediante AMSTAR-2 y dos fueron clasificadas como críticamente bajas. Estas diferencias influyeron en la certeza de varios desenlaces y deben considerarse al interpretar los efectos observados.

La superposición de estudios primarios fue elevada. El área cubierta corregida fue de 20.7%, correspondiente a una superposición muy alta. Dieciséis de los 35 ensayos clínicos aparecieron en más de una revisión y ocho estuvieron incluidos en tres o más. La reutilización de los mismos ensayos en varios metaanálisis puede dar una impresión de mayor volumen de evidencia independiente del realmente disponible, una limitación ya descrita en revisiones paraguas (26,27).

También existieron limitaciones por el número reducido de revisiones para algunos desenlaces. Implantación estuvo sustentada por una sola revisión, mientras que embarazo en curso, embarazo acumulado y cancelación del ciclo procedieron de dos revisiones. Esto restringió la evaluación de heterogeneidad, sesgo de publicación y análisis adicionales.

La transferencia en estadio de blastocisto mostró mejores resultados por transferencia, pero se asoció con una mayor tasa de cancelación y no mostró una ventaja significativa en embarazo acumulado. La elección del estadio de transferencia debe considerar el número de embriones disponibles, las características de la paciente y las condiciones del laboratorio. Los desenlaces acumulados deben considerarse junto con las tasas por transferencia al valorar la efectividad de ambas estrategias.

CAPÍTULO VII.

CONCLUSIÓN

La transferencia embrionaria en estadio de blastocisto se asoció con mayores tasas de nacido vivo, embarazo clínico, embarazo en curso e implantación en comparación con la transferencia en etapa de segmentación. Sin embargo, también presentó una mayor tasa de cancelación del ciclo y no mostró una ventaja significativa en el embarazo acumulado.

Estos hallazgos indican que el beneficio del cultivo prolongado hasta blastocisto se concentra principalmente en los desenlaces por transferencia. La elección del estadio embrionario debe individualizarse de acuerdo con la disponibilidad de embriones, las características de la paciente y las condiciones del laboratorio, considerando tanto la probabilidad de éxito por transferencia como el riesgo de no alcanzar una transferencia.

CAPÍTULO VIII.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Angelo A, Panayotidis C, Alteri A, Mcheik S, Veleva Z. Evidence and consensus on technical aspects of embryo transfer. Hum Reprod Open. 2022;2022(4):hoac038. doi:10.1093/hropen/hoac038.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technologies. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. Fertil Steril. 2021;116(3):651-654.
3. Glujovsky D, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Ciapponi A, Cornelisse S, Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2022;5:CD002118. doi:10.1002/14651858.CD002118.pub6.
4. Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, Schlenker T, Stevens J, Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1998;13(12):3434-3440.
5. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Tournaye H, Venetis CA, Fatemi H, Tarlatzis B, et al. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2008;23(1):91-99.
6. Li Y, Liu S, Lv Q. Single blastocyst stage versus single cleavage stage embryo transfer following fresh transfer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;267:11-17. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.10.004.
7. Havasi V, Szanati N, Fekete ZN, Hupuczi P, Noe M, Toth B, et al. Comparison of live birth and cumulative live birth rates in poor ovarian responders between cleavage-stage and blastocyst-stage embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2022;39(7):1619-1629.

8. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. N Engl J Med. 2009;360(3):236-243.
9. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2:CD011184. doi:10.1002/14651858.CD011184.pub3.
10. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women. N Engl J Med. 2018;378(2):126-136. doi:10.1056/NEJMoa1705334.
11. Mumusoglu S, Polat M, Ozbek IY, Bozdag G, Papanikolaou EG, Esteves SC, et al. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: a systematic review. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:688237. doi:10.3389/fendo.2021.688237.
12. Gaggiotti-Marre S, Alvarez M, Gonzalez-Foruria I, Parriego M, Garcia S, Martinez F, et al. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. Hum Reprod. 2020;35(7):1623-1629. doi:10.1093/humrep/deaa092.
13. Riestenberg C, Kroener L, Quinn M, Ching K, Ambartsumyan G. Routine endometrial receptivity array in first embryo transfer cycles does not improve live birth rate. Fertil Steril. 2021;114(4):1001-1006. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.09.140.
14. Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, van der Poel SZ, Gracia C, Racowsky C. Blastocyst vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49(5):583-591. doi:10.1002/uog.17327.
15. Alviggi C, Conforti A, Carbone IF, Borrelli R, De Placido G, Guerriero S. Influence of cryopreservation on perinatal outcome after blastocyst- vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(1):54-63. doi:10.1002/uog.18942.

16. Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, Petzold M, Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: increased risks in programmed cycles. Am J Obstet Gynecol. 2019.
17. Terho AM, Pelkonen S, Opdahl S, Romundstad LB, Bergh C, Wennerholm UB, et al. High birth weight and large-for-gestational-age in singletons born after frozen compared to fresh embryo transfer, by gestational week: a Nordic register study from the CoNARTaS group. Hum Reprod. 2021;36(4):1083-1092. doi:10.1093/humrep/deaa304.
18. Cirillo F, Patrizio P, Baccini M, Morenghi E, Ronchetti C, Cafaro L, et al. The human factor: does the operator performing the embryo transfer significantly impact the cycle outcome? Hum Reprod. 2020;35(2):275-282. doi:10.1093/humrep/dez290.
19. Vlaisavljevic V, Apter S, Capalbo A, D'Angelo A, Gianaroli L, Griesinger G, et al. The Maribor consensus: report of an expert meeting on the development of performance indicators for clinical practice in assisted reproductive technology. Hum Reprod Open. 2021;2021:hoab022.
20. Gates M, Gates A, Pieper D, et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. BMJ. 2022;378:e070849. doi:10.1136/bmj-2022-070849.
21. Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, Schlenker T, Stevens J, Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1998;13(12):3434-3440.
22. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Tournaye H, Venetis CA, Fatemi H, Tarlatzis B, et al. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2008;23(1):91-99.
23. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2022;5(5):CD002118.

24. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. N Engl J Med. 2009;360(3):236-243.
25. Havasi V, Szanati N, Fekete ZN, Hupuczi P, Noe M, Toth B, et al. Comparison of live birth and cumulative live birth rates in poor ovarian responders between cleavage-stage and blastocyst-stage embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2022;39(7):1619-1629.
26. Ioannidis JPA. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. CMAJ. 2009;181(8):488-493.
27. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

CAPÍTULO IX.

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

JULIO PALAU TORRE

Candidato para el Grado de Subespecialidad en Biología de la Reproducción

Tesis: "TRANSFERENCIA EMBRIONARIA EN ETAPA DE SEGMENTACIÓN VERSUS BLASTOCISTO EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA: REVISIÓN PARAGUAS DE METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS"

Campo de Estudio: Ciencias de la salud

Datos personales: Nacido de Celaya Guanajuato, México. El 15 de abril de 1991.

Hijo de Jorge Paláu Blanco y Maria del Pilar Torre Ibarra.

Educación: Egresado de la escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

Especialidad en Ginecología y Obstetricia por la Universidad de Monterrey en el Christus Muguerza Hospital Conchita