

SIMPOSIO AVANCES EN BIOLOGÍA EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA SYMPOSIUM ADVANCES IN BIOLOGY IN ASSISTED REPRODUCTION

1. Clínica de Fertilidad INMATER, Lima, Perú.,
2. GENOMICS PERÚ, Lima, Perú
 - a. Maestro en ciencias
 - b. Tecnólogo en citogenética (ascp)
 - c. Médico cirujano

Financiamiento: por los autores

Conflictos de interés: ninguno

Recibido: 7 enero 2019

Aceptado: 17 enero 2019

Publicado online: 8 mayo 2019

Correspondencia:

Eduardo Gazzo

✉ eduardogazzo@yahoo.com

Citar como: Gazzo E, Peña F, Valdez F, Chung A, Bonomini C, Ascenzo M, Velit M, Escudero E. El uso de la tecnología *TIME-LAPSE* y algoritmo predictivo *KIDScore 5* ayudan a mejorar la selección de embriones euploides para la transferencia. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(2):189-195. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgov.v65i2173>

El uso de la tecnología *Time-Lapse* y algoritmo predictivo *KIDScore 5* ayuda a mejorar la selección de embriones euploides para la transferencia

Use of both the *Time-Lapse* technology and the *KIDScore 5* predictive algorithm helps to improve selection of euploid embryos for transference

Eduardo Gazzo^{1,a}, Fernando Peña^{1,a}, Federico Valdez^{2,b}, Arturo Chung^{1,a}, Claudio Bonomini^{1,c}, Mario Ascenzo B^{1,c}, Marcelo Velit^{1,c}, Ernesto Escudero^{1,c}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgov.v65i2173>

ABSTRACT

Objectives: To determine if the use of the *KIDScore 5* algorithm (known implantation data) can help select between euploid embryos in order to improve pregnancy and implantation rates in patients undergoing assisted reproductive procedures.

Methods: Retrospective cohort study in a fertility clinic, from October 2016 to December 2018, of 1 049 embryos from 328 patients. All the embryos were cultured in the *Time-Lapse*, Embryoscope® incubator (Vitrolife®, Canada) for 5-6 days. Of these, 896 embryos (85.4%) were biopsied and analyzed by NGS, and assessed with the predictive *KIDScore 5* algorithm (Vitrolife®, Canada). The 153 remaining embryos (14.6%) were assessed with the predictive *KIDScore 5* algorithm only. 256 single euploid embryos were transferred in couples undergoing IVF treatments at the Inmater clinic's laboratory of assisted reproduction in Lima - Peru. **Results:** The implantation rate was significantly higher ($p = 0.004$) in euploid embryos transferred when selected by the *KIDScore 5* algorithm (Group 2) versus those selected using only genetic study by NGS technology (Group 1) (71.2% vs. 48.8%). The rate of implantation of the euploid embryos transferred with *KIDScore* value = 6 versus those transferred with *KIDScore* = 1 was statistically different (73.5% vs. 50.8%; $p = 0.030$). When assessing the relationship between the rate of euploid embryos versus the result of the *KIDScore 5* value, we found highly significant differences in the rates of euploid embryos with values 6 and 5 versus those with *KIDScore* 0 and 1 (60.5% vs. 45.7%; $p = 0.0004$). **Conclusions:** The embryo selection with the *KIDScore 5* algorithm offers advantage on implantation and pregnancy rates only when euploid embryos are transferred. Its use as an additional criterion to embryo selection should be considered when accompanied by genetic study of the embryos to be transferred. Euploid embryos with a higher value in the *KIDScore 5* algorithm scale have better rates of implantation and euploidy than embryos with the minimum value of this algorithm.

Key words: *Time-Lapse* monitoring, *Kidscore 5*, Preimplantation genetic diagnosis; Single embryo transfer.

RESUMEN

Objetivos. Evaluar si el uso del algoritmo *KIDScore 5* (*known implantation data*) puede ayudar a seleccionar entre los embriones euploides, para mejorar las tasas de embarazo e implantación en pacientes sometidas a procedimientos de reproducción asistida. **Métodos.** Estudio de cohorte retrospectivo en una clínica de fertilidad, desde octubre 2016 a diciembre 2018. Se estudió 1 049 embriones provenientes de 328 pacientes. Todos los embriones fueron cultivados en la incubadora *Time-Lapse*, Embryoscope® (*Vitrolife*®, Canadá) durante 5 a 6 días. De estos, 896 embriones (85,4%) fueron biopsiados y analizados mediante NGS y recibieron una valoración otorgada por el algoritmo predictivo *KIDScore 5* (*Vitrolife*®, Canadá). Los 153 embriones restantes (14,6%) únicamente recibieron la valoración mediante el algoritmo predictivo *KIDScore 5*. Se realizó 256 transferencias únicas de embriones euploides en parejas sometidas a tratamientos de FIV en el laboratorio de reproducción asistida de la Clínica Inmater, Lima - Perú. **Resultados.** La tasa de implantación de los embriones euploides transferidos con valores de *KIDScore* = 6 versus los transferidos con valores de *KIDScore* = 1 tuvo diferencia estadísticamente significativa (73,5% vs. 50,8%; $p=0,030$). Al evaluar la relación entre la tasa de euploidia embrionaria versus el resultado del valor de *KIDScore 5*, se obtuvo diferencias altamente significativas en las tasas de euploidia en los embriones con resultados de *KIDScore* 6 y 5 versus los de *KIDScore* 0 y 1 (60,5% vs. 45,7%; $p=0,0004$). **Conclusiones.** La selección embrionaria con ayuda del algoritmo *KIDScore 5* ofrece ventaja en las tasas de implantación y



embarazo únicamente cuando se transfieren embriones euploides. Su uso como criterio adicional a la selección embrionaria debiera ser considerado siempre que se acompañe estudio genético a los embriones a transferir. Los embriones euploides con valor más alto en la escala del algoritmo *KIDScore* 5, tienen mejores tasas de implantación y euploidía que los embriones con el valor mínimo de dicho algoritmo.

Palabras clave. Monitoreo con *Time-Lapse*, *KIDScore* 5, Diagnóstico genético preimplantacional; Transferencia de un solo embrión.

INTRODUCCIÓN

Uno de los desafíos más importantes para los laboratorios de reproducción asistida es conseguir el embarazo con la transferencia de un solo embrión. Por esta razón, la mayoría de embriólogos se amparan en la valoración morfológica y, cuando es sugerido, el tamizaje genético preimplantacional, como herramienta indispensable para identificar cuál es el embrión que posee la mayor capacidad de implantación y llegar a un embarazo a término con un bebé sano en casa. Sin embargo, desde la incorporación a los laboratorios de las incubadoras que usan la tecnología *time-lapse* como el *Embryoscope*® y los algoritmos que derivan de los análisis morfocinéticos proporcionados por estas, los embriólogos disponen de una herramienta más para la predicción del embrión con mayor oportunidad de implantar.

La tecnología *time-lapse* permite el monitoreo ininterrumpido de los embriones sin necesidad de retirarlos de las incubadoras, manteniendo estables y controladas las condiciones del cultivo *in vitro*. Por medio de esta tecnología es posible mapear todos los eventos morfológicos del embrión, con el punto exacto de tiempo de ocurrencia⁽¹⁾. De esta forma se inició la búsqueda de los parámetros morfocinéticos capaces de predecir la formación a blastocistos, aneuploidías y potencial de implantación⁽²⁻⁴⁾.

El algoritmo *KIDScore* 5 (*known implantation data*) es producto del análisis de las características morfocinéticas relacionadas con la implantación, que se basa en un amplio conjunto de datos de embriones procedentes de más de 24 clínicas⁽⁵⁾. El alcance biológico de este algoritmo es significativo, ya que permite identificar embriones con desarrollo rápido o lento, patrones de división irregular o embriones que no alcanzan una etapa de desarrollo deseable para el día 3 o 5 de cultivo⁽⁵⁾. De esta manera, el uso de este algoritmo permite excluir embriones morfológicamente normales, pero que muestran patrones de división aberrantes.

La mayoría de algoritmos de predicción hasta ahora se han desarrollado sobre una base de datos relativamente pequeños, lo que hace cuestionable su aplicación clínica en la rutina diaria de los laboratorios de reproducción asistida⁽⁵⁾. Existen además estudios en donde se ha comparado los resultados de varios algoritmos publicados con la opinión de los embriólogos, a ver si existía concordancia en el embrión escogido para la transferencia⁽⁶⁾, y otros en donde recomiendan que cada laboratorio debería determinar sus propios criterios de selección embrionaria basándose en sus propios datos y creando su propio modelo de algoritmo predictivo⁽⁷⁾.

Es por ello que, este estudio tuvo como propósito comparar los resultados de las tasas de embarazo e implantación de los embriones transferidos usando el algoritmo *KIDScore* 5 como herramienta adicional a la valoración morfológica y al tamizaje genético.

MÉTODOS

ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Para la estimulación ovárica se utilizó una dosis de 150 a 300 UI/día de FSH y/o HMG, durante los primeros 2 a 5 días del ciclo, de acuerdo con la edad, índice de masa corporal y respuesta a las estimulaciones previas. Cada dosis fue ajustada según la evaluación por ultrasonido, realizada a intervalos de 2 a 3 días. Por otro lado, recibieron antagonistas de la GnRH y la estimulación continuó hasta que los folículos principales alcanzaron 18 mm de diámetro medio. Para desencadenar la ovulación, se administró gonadotropina coriónica humana hCG o una agonista de la GnRH. Luego de 36 horas, se realizó la punción ovárica.

ASPIRACIÓN DE OVOCITOS Y FERTILIZACIÓN

Todos los procedimientos de aspiración folicular fueron realizados después de 36 horas de aplicada la inyección de hCG (gonadotropina coriónica humana), vía ecografía transvaginal y bajo anestesia general; se utilizó aguja 17 (*Ops Classic avec Robinet*, Laboratoire CCD).

Los ovocitos recuperados fueron lavados en medio *Global*® (*LifeGlobal*, Canadá) y cultivados en *Global total for fertilization* (*LifeGlobal*, Canadá), a una concentración de 5,6% de CO₂, 5,0% de O₂ y



37°C. Todos los casos fueron ingresados en incubadoras trigas *K-Systems® invi cell* G210, por un periodo de tres horas previa decumulación de los ovocitos. La remoción de las células de la granulosa fue realizada de manera mecánica con pipeta de vidrio. Se utilizó hialuronidasa y *Global®* total with HEPES (*LifeGlobal*, Canadá) para enjuagar los ovocitos. Los ovocitos en estadio de metafase II fueron incubados 40 minutos antes de ser microinyectados.

CULTIVO EMBRIONARIO

Todos los ovocitos fueron evaluados alrededor de la hora 18 a 20 postinseminación y los que mostraban signos de fecundación fueron trasladados a una placa *Embryoslide®* (Vitrolife, Denmark) previamente equilibrada la noche anterior. Las placas se ingresaron al incubador *Embryoscope®* (Vitrolife, Denmark) y se mantuvieron los 5 a 6 días que duró el cultivo embrionario. Las placas *Embryoslide®* contienen 12 pocillos, cada uno con 20 uL de *GTL* (Vitrolife, Canadá) cubiertos con 1,8 mL de aceite mineral *OVOIL* (Vitrolife, Canadá) para prevenir la evaporación. Los embriones no se evaluaron ni retiraron de la incubadora hasta el día 4 de cultivo, momento en el cual se hizo la eclosión asistida de los embriones que pasarían a tamizaje genético preimplantacional. Los embriones que alcanzaron el estadio de blastocito expandido o *hatching*, fueron biopsiados.

ANOTACIONES EN *TIME-LAPSE* Y REVISIÓN DE LOS VÍDEOS

La adquisición de imágenes estuvo programada cada 15 minutos, con una resolución de 1 000 x 1 000 píxeles. Las fotografías para cada embrión fueron registradas en 7 planos focales, con distancias entre ellas de 15 µm, lo que garantizaba una adecuada evaluación de la morfología embrionaria en el momento de la revisión del vídeo.

Inmediatamente después de retirar los embriones del *EmbryoScope®*, se revisó los vídeos por dos expertos en el manejo del software *EmbryoViewer®* (EG y FP), llegando a un acuerdo imparcial cuando existió discrepancias entre sus anotaciones. Se consideró como hora de inicio de blastulación cuando el embrión mostró signos de formación del blastocelo y adelgazamiento de la zona pelúcida. La valoración morfológica de la masa celular interna y trofoectodermo se

realizó según los criterios de Gardner⁽⁸⁾. Luego, con ayuda del software *EmbryoViewer®* se obtuvo el valor del algoritmo *KIDScore* 5 para cada uno de los embriones evaluados.

BIOPSIA DE LOS BLASTOCISTOS

Los blastocistos fueron biopsiados inmediatamente después de ser retirados del *EmbryoScope®*, usando un microscopio invertido Olympus IX73, el láser Likos (Hamilton Thorne) y los micromanipuladores *TransferMan* 4r (Eppendorf). Las microcintas con las que se realizaron las biopsias embrionarias fueron *Holding MPH-MED-30* (Origio) y *Biopsy MBB-FP-M-30* (Origio).

Para realizar la biopsia se graduó el láser en modo *Validation* (100% power – pulsos de 430 microsegundos), y se usó un máximo de 3 disparos del láser para separar las células del trofoectodermo. Posteriormente a la biopsia se procedió a realizar el *tubing* según el protocolo descrito y recomendado por el laboratorio de genética Genomics Perú.

ESTUDIO GENÉTICO DE LOS BLASTOCISTOS POR NGS

Un total de 1 049 embriones fueron estudiados en el *Embryoscope®*, de los cuales 896 fueron biopsiados para el estudio genético. Posteriormente a la biopsia los embriones fueron vitrificados y se mantuvieron a la espera del resultado.

El PGS fue realizado en el laboratorio de genética asociado Genomics Perú, utilizando un equipo *Miseq®* (Illumina® Inc). La amplificación del genoma completo se realizó por el método *Sureplex* siguiendo las indicaciones del fabricante y la preparación de las librerías se hizo usando *kits* de Illumina® *Veriseq*. El análisis de datos de citogenética molecular se realizó por medio del software *BlueFuse* illumina®.

PREPARACIÓN ENDOMETRIAL Y TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

Todas las pacientes fueron tratadas con terapia hormonal de reemplazo el ciclo anterior a la transferencia. A partir del día 15 se adicionó a la terapia 3,75 mg de acetato de leuprolida vía intramuscular. Al segundo día del ciclo de la transferencia, se comenzó a administrar 6 mg diarios



de valerato de estradiol vía oral. Para el soporte lúteo, se administró 800 mg/día de progesterona micronizada vía vaginal.

Una vez obtenidos los resultados del estudio genético, se formó dos grupos: grupo 1: 128 embriones transferidos prescindiendo de su valor *KIDScore* 5; grupo 2: 67 embriones transferidos previamente seleccionados por su valor *KIDScore* 5; para formar parte del grupo 2, las pacientes debieron tener al menos dos embriones normales y que difirieran en su valor del *KIDScore* (del 0 al 6), para así poder escoger el embrión con un mejor valor de *KIDScore* para la transferencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para el análisis de proporciones, no paramétricas, se usó la prueba chi-cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$. Para el análisis e interpretación de datos se usó el *Statistical Package for the Social Sciences* 24.0 (SPSS Inc.).

RESULTADOS

Durante el estudio, un total de 256 blastocistos únicos fueron transferidos (promedio de edad de las pacientes fue 30,6 años). Todos los blastocistos transferidos tuvieron una valoración del algoritmo *KIDScore* 5 (256/256), y fueron divididos en cuatro grupos: el grupo 1 estuvo conformado por 128 blastocistos euploides transferidos prescindiendo de la selección embrionaria por *KIDScore* 5; se reportaron 62 casos con β -hCG positiva, (tasa de implantación 48,8%); el grupo 2, por 67 blastocistos euploides transferidos con la ayuda del *KIDScore* 5 como método de selección adicional al NGS, y se reportaron 47 casos con β -hCG positiva (tasa de implantación 71,2%). Tabla 1. La comparación entre estos dos grupos obtuvo significancia estadística en favor de los embriones transferidos utilizando el *KIDScore* 5 ($p=0,004$).

El grupo 3 estuvo conformado por 48 blastocistos transferidos sin estudio genético y prescindiendo de su valor *KIDScore* 5, de los cuales se reportaron 20 casos con β -hCG positiva (tasa de implantación 41,7%); y el grupo 4 tuvo 13 blastocistos transferidos sin estudio genético y previamente seleccionados por su valor *KIDScore* 5; se obtuvieron 8 casos con β -hCG positiva (tasa de implantación 61,5%). La comparación entre

TABLA 1. SE MUESTRA LOS CASOS TRANSFERIDOS DE EMBRIONES CON Y SIN ESTUDIO GENÉTICO (NGS) Y SE COMPARAN CON LOS SELECCIONADOS CON EL ALGORITMO *KIDScore* 5.

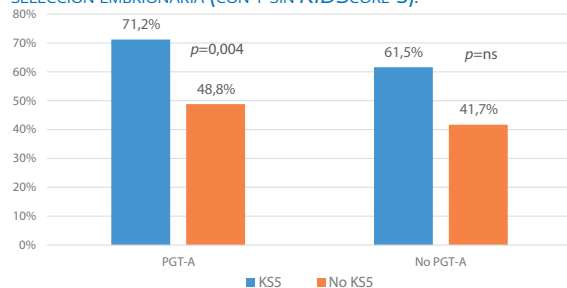
(n=195)	Con NGS			
	Con KS5 (Grupo 2)	Sin KD5 (Grupo 1)	Total	Valor p
Casos transferidos	67	128	195	
Edad de pacientes	29,3	30,9	30,1	
Total casos positivos	47	62		
β -hCG positivo (%)	71,2%	48,8%		0,004
(n=61)	Sin NGS			
	Con KS5 (Grupo 4)	Sin KD5 (Grupo 3)	Total	Valor p
Casos transferidos	13	48	61	
Edad de pacientes	29,7	30,6	30,2	
Total casos positivos	8	20		
β -hCG positivo (%)	61,5%	41,7%		0,532

NGS= sin estudio genético; KS5=*KIDScore* 5; KD5=*KIDScore*

estos dos grupos (grupo 3 y 4) no obtuvo significancia estadística ($p=0,532$). Figura 1.

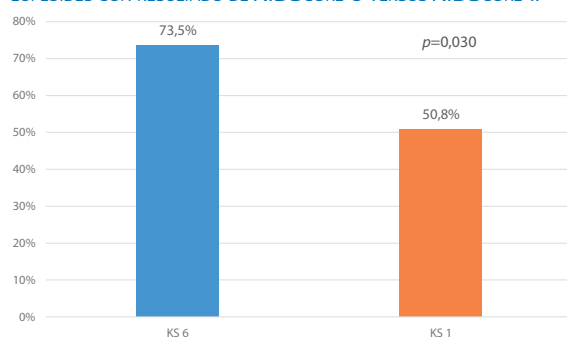
Cuando analizamos únicamente las tasas de implantación de los embriones euploides transferidos con valores de *KIDScore* = 6 (38 embriones) versus los que obtuvieron valores de *KIDScore* = 1 (69 embriones), encontramos que fue significativamente mayor ($p=0,030$) a favor de los embriones transferidos con el valor de *KIDScore* = 6 (73,5% vs. 50,8%), respectivamente. Figura 2.

FIGURA 1. TASA DE IMPLANTACIÓN (CON Y SIN *KIDScore* 5) VERSUS SELECCIÓN EMBRIONARIA (CON Y SIN *KIDScore* 5).



KS5= *KIDScore* 5; PGT-A=prueba genética preimplantacional de aneuploidías

FIGURA 2. TASA DE IMPLANTACIÓN EN TRANSFERENCIAS DE EMBRIONES EUPLOIDES CON RESULTADO DE *KIDScore* 6 VERSUS *KIDScore* 1.





Por cada valor de *KIDScore*, se determinó el número de embriones que se asignaron a ese puntaje, así como los resultados de euploidia y de β -hCG positiva, y el valor p. Se puede notar que fueron muy pocos los embriones que tuvieron valores de *KIDScore* iguales a 0, 2 y 4. Por lo tanto, el análisis para estos tres valores queda sin efecto por ser muy pobre la casuística. Cuando evaluamos los puntajes 1, 3, 5 y 6, podemos apreciar una tendencia al aumento tanto para la tasa de implantación como para la tasa de euploidia en los embriones estudiados. Tabla 2. Ambas tasas de implantación y de euploidia mejoraron significativamente conforme mejoraba el valor otorgado por el algoritmo en estudio. Tabla 3.

Los resultados fueron similares al seguir comparando los embriones con valores extremos de *KIDScore*. En este caso, agrupamos los embriones de los dos valores extremos del *KIDScore*, es decir, embriones con puntajes 0 y 1 versus los embriones con puntajes 5 y 6. Cuando estudiamos la tasa de euploidia que presentaron dichos grupos de embriones, encontramos que de los 276 embriones analizados con puntajes 5 y 6, 167 de ellos resultaron ser euploides (tasa de euploidia = 60,5%), mientras que de los 317 embriones analizados con puntajes 0 y 1, 145 resultaron ser euploides (tasa de euploidia = 45,7%); esta diferencia alcanzó alta significancia estadística ($p = 0,0004$). Figura 3.

Cuando evaluamos la relación entre las tasas de implantación de los embriones euploides transferidos con su clasificación morfológica y valoración mediante el algoritmo *KIDScore*, no se pudo apreciar una clara evidencia de que la valoración mediante el algoritmo es más eficiente que la clasificación morfológica tradicional. Sin embargo, se aprecia una ligera tendencia hacia una mejora en las tasas de implantaciones en los embriones que fueron clasificados con el algoritmo en estudio. Figura 4 y tabla 4.

TABLA 3. TASA DE IMPLANTACIÓN Y TASA DE EUPLOIDÍA EN EMBRIONES SELECCIONADOS CON VALORES DE *KIDScore* DE 6 VERSUS *KIDScore* 1.

	KS5 = 6	KS5 = 1	Valor p
Tasa de implantación	n	n	
Casos transferidos	34	63	-
Edad de pacientes (promedio)	30,5	31,6	-
Total casos positivos	25	32	-
β -hCG positiva (%)	73,5%	50,8%	0,030
Tasa de euploidia	n	n	
Embriones analizados	126	305	
Edad de pacientes (promedio)	29,7	31,9	
Embriones euploides	73	140	
Euploidia (%)	57,9%	45,9%	0,0004

KS5=*KIDScore* 5

DISCUSIÓN

Uno de los objetivos de este trabajo fue evaluar la utilidad de la tecnología *time-lapse* en el laboratorio de reproducción asistida. Para este fin, utilizamos la incubadora *Embryoscope®* y le insertamos el algoritmo *KIDScore 5* (*known implantation data*) implementado especialmente para desarrollo embrionario hasta día 5 y/o 6 (*Vitrolife®*). Pero, sin duda, el objetivo fundamental de nuestro trabajo era establecer si esta tecnología puede ser considerada como una herramienta adicional a la valoración morfológica y el tamizaje genético preimplantacional para mejorar las tasas de embarazo e implantación en pacientes sometidas a procedimientos de reproducción asistida.

Basile, en 2014, observó que existían ciertos parámetros morfocinéticos que se encontraban y se correlacionaban con aneuploidias embrionarias, proponiendo que los embriones euploides y aneuploides se comportan de manera diferente⁽⁹⁾. Sin embargo, hubo investigadores que obtuvieron resultados contradictorios a los del grupo de Basile. Tal es el caso de Rienzi, en 2014,

TABLA 2. SE MUESTRA TODOS LOS EMBRIONES ESTUDIADOS EN CADA VALORACIÓN DEL ALGORITMO (0 AL 6) Y SUS RESULTADOS DE EUPLOIDIA E IMPLANTACIÓN.

KIDScore	Total embriones	Euploides	Transferidos	Positivos	Tasa Implantación	Valor P	Tasa Euploides	Valor P
0	12	5	3	1	33,3%		41,7%	0,0004
1	305	140	63	32	50,8%	0,030	45,9%	0,0004
2	8	3	2	1	50,0%		37,5%	
3	252	127	58	26	44,8%		50,4%	
4	8	4	1	0	00,0%		50,0%	
5	150	94	50	23	46,0%		62,7%	0,0004
6	126	73	34	25	73,5%	0,030	57,9%	0,0004



TABLA 4. SE COMPARA LOS VALORES EXTREMOS DEL ALGORITMO (0+1 VERSUS 5+6) EN EMBRIONES EUPLOIDES TRANSFERIDOS Y SE MUESTRA LAS DIFERENCIAS EN LAS TASAS DE IMPLANTACIÓN. SE SEPARA LOS EMBRIONES, ADEMÁS, POR SU CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA CLÁSICA.

KIDScore 0 +1	n	Positivos	T.Imp
Euploides	145		
Transferidos	72		
BL H AA	23	12	52,2%
BIHAB/BIHBA/BLHBB	39	19	48,7%
BIHBC/BIHCB/BLHCC	10	2	20,0%

KIDScore 5 +6	n	Positivos	T.Imp
Euploides	167		
Transferidos	88		
BIHAA	66	37	56,1%
BIHAB/BIHBA/BIHBB	20	13	65,0%
BIHBC/BIHCB/BIHCC	1	0	0,0%

T.Imp= tasa de implantación; BIHAA=blasto hatched AA; BIHAB=blasto hatched AB; BIHBA=blasto hatched BA; BIHBB=blasto hatched BB; BIHBC=blasto hatched BC; BIHCB=blasto hatched CB; BIHCC=blasto hatched CC

FIGURA 3. RELACIÓN ENTRE LA TASA DE EUPLOIDÍA EMBRIONARIA Y EL RESULTADO DEL KIDSCORE.

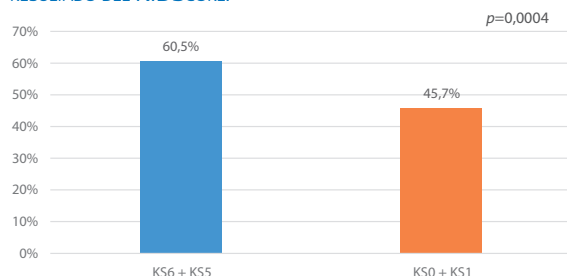
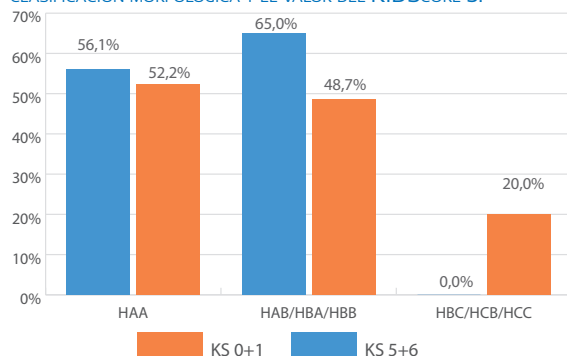


FIGURA 4. TASA DE IMPLANTACIÓN DE EMBRIONES EUPLOIDES SEGÚN SU CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA Y EL VALOR DEL KIDSCORE 5.



HAA=blasto hatched AA; HAB=blasto hatched AB; HBA=blasto hatched BA; HBB=blasto hatched BB; HBC=blasto hatched BC; HCB=blasto hatched CB; HCC=blasto hatched CC

quien no encontró algún tipo de correlación entre los parámetros morfocinéticos y el estatus cromosómico de los embriones que analizaron⁽¹⁰⁾. Aunque muchos investigadores refieren que el monitoreo con *time-lapse* ha demostrado su eficiencia mejorando las tasas de embarazo e implantación, lo único que está claro hasta el momento es que el monitoreo mediante tecno-

logía *time-lapse* no debe reemplazar al tamizaje genético preimplantacional (PGS)⁽¹¹⁾.

Pudimos comprobar que la selección embrionaria con ayuda del *Embryoscope*® y el algoritmo *KIDScore* 5 ofrece una clara ventaja sobre las tasas de embarazo e implantación únicamente cuando se transfieren embriones euploides seleccionados por el algoritmo en mención (71,2% vs. 48,8%). Recomendamos su uso como un criterio adicional para la selección embrionaria y debería considerarse siempre que vaya acompañado de un estudio genético a los embriones a transferir. Cuando transferimos embriones sin conocer el estatus genético, observamos clara tendencia hacia una mejor tasa de implantación en los embriones escogidos con ayuda del *KIDScore* (61,5% vs. 41,7%), pero la casuística no fue contundente; por ese motivo creemos que la estadística no fue significativa.

De la misma manera, se encontró que los embriones euploides con mejores valoraciones de parte del algoritmo *KIDScore*, tienen mejor probabilidad de implantación (KS6 = 73,5% vs. KS1 = 50,8%). Estos análisis tuvieron significancia estadística válida (p=0,030), y podríamos inferir que los tiempos de clivaje de los embriones -independientemente de su morfología- pueden estar estrechamente relacionados a mejores probabilidades de implantación. Esto se evidencia cuando observamos dos embriones euploides y morfológicamente óptimos, pero con opuestas valoraciones según el algoritmo predictivo, y únicamente embaraza el embrión con valoración más alta. Sin embargo, hace falta más evidencia al respecto para demostrar dichas hipótesis.

Cuando comparamos la eficiencia de la clasificación morfológica tradicional y la comparamos con la clasificación del algoritmo *KIDScore*, no pudimos observar claras diferencias a favor de ninguno de los dos métodos de selección. Creemos que la casuística para cada uno de los grupos se vio fuertemente debilitada. Sin embargo, hay tendencia hacia una mejora en los embriones que tuvieron altas valoraciones en su *KIDScore*. También pareciera claro que la clasificación morfológica tradicional sigue siendo una herramienta vigente y útil para clasificar embriones cuando no se dispone de otra herramienta.

Los algoritmos predictivos están comenzando a tener una singular importancia para escoger los



mejores embriones a transferir, especialmente si tenemos especial interés en transferir un solo embrión, esté o no analizado genéticamente.

Definitivamente, estos resultados son preliminares y nuestro objetivo a un futuro inmediato es ampliar nuestra casuística y poder esclarecer de manera más contundente las ventajas que nos proporcionaría la tecnología *time-lapse* dentro de los laboratorios de reproducción asistida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ciray HN, Campbell A, Agerholm IE, Aguilar J, Chamayou S, Esbert M, et al. Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group. *Hum Reprod.* 2014;29(12):2650–60. DOI:10.1093 / humrep / deu278
2. Meseguer M, Herrero J, Tejera A, Hilligsøe KM, Ramasing NB, Remohí J. The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2658–71. DOI:10 .1093 / humrep / der256
3. Motato Y, de los Santos MJ, Escriba MJ, Ruiz BA, Remohí J, Meseguer M. Morphokinetic analysis and embryonic prediction for blastocyst formation through an integrated time-lapse system. *Fertil Steril.* 2016 Feb;105(2):376–84.e9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.001.
4. Campbell A. Retrospective analysis of outcomes after IVF using an aneuploidy risk model derived from Time-Lapse imaging without PGS. *Reprod BioMed Online.* 2013;27(2):140–6. DOI:10.1016/j.rbmo.2013.04.013
5. Petersen BM, Boel M, Montag M, Gardner DK. Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on day 3. *Hum Reprod.* 2016;31(10):2231–44. DOI:10 .1093 / humrep / dew188
6. Storr A, Venetis C, Cooke S, Kilani S, Ledger W. Time-lapse algorithms and morphological selection of day-5 embryos for transfer: a preclinical validation study. *Fertil Steril.* 2018;109(2):276–83.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.10.036
7. Yalçinkaya E, Ergin EG, Çalışkan E, Öztel Z, Özay A, Özörnek H. Reproducibility of a Time-Lapse embryo selection model based on morphokinetic data in a sequential culture media setting. *J Turkish Ger Gynecol Assoc.* 2014;15(3):156–60. DOI: 10.5152 / jtggg.2014.13068
8. Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocyst. In: Janson R, Mortimer D, editors. *Towards Reproductive Certainty: Infertility and Genetics Beyond.* Carnforth: Parthenon Press; 1999:378–88.
9. Basile N, Nogales MDC, Bronet F, Florensa M, Riqueiros M, Rodrigo L, et al. Increasing the probability of selecting chromosomally normal embryos by time-lapse morphokinetics analysis. *Fertil Steril.* 2014;101(3):699–704.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.12.005
10. Rienzi L, Capalbo A, Stoppa M, Romano S, Maggiulli R, Albricci L, et al. No evidence of association between blastocyst aneuploidy and morphokinetic assessment in a selected population of poor-prognosis patients: A longitudinal cohort study. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(1):57–66. DOI:10.1016/j.rbmo.2014.09.012
11. Basile N, Vime P, Florensa M, Aparicio Ruiz B, García Velasco JA, Remohí J, et al. The use of morphokinetics as a predictor of implantation: A multicentric study to define and validate an algorithm for embryo selection. *Hum Reprod.* 2015;30(2):276–83. DOI:10.1093 / humrep / deu331.

