

Embriología

Eclosión Asistida: Revisión

Assisted hatching: a review

M^a Angeles Carracedo Caballero¹; Jorge Ten Morro¹; Jaime Guerrero Villena¹, Adoración Rodríguez Arnedo¹, Rafael Bernabeu Pérez²

¹Dpto. Biología de la Reproducción. Instituto Bernabeu de Fertilidad y Ginecología, Alicante. ²Dpto. Medicina Reproductiva Instituto Bernabeu de Fertilidad y Ginecología, Alicante.

Resumen

la zona pelúcida (ZP) que envuelve al ovocito tiene un papel esencial en la fecundación y posterior desarrollo del embrión. Sin embargo, llega un momento en que para que se dé la implantación el embrión debe deshacerse de ella, produciéndose la eclosión o hatching. Este paso es crítico y más aún en parejas que se someten a ciclos de reproducción asistida, puesto que los tratamientos de estimulación ovárica, la manipulación y el cultivo prolongado de gametos y embriones hacen que la condiciones no sean óptimas para dicho proceso. La técnica de eclosión asistida puede ayudar a mujeres de edad avanzada, pacientes con niveles de FSH elevados y parejas cuyos embriones presentan ZP engrosadas, baja calidad o en ciclos de congelación/descongelación.

Palabras Clave: Eclosión asistida. FIV

Summary

The zona pellucida (ZP) that surround the oocyte has an essential role in the fertilization process and in the later embryo development. However, when implantation takes place, the embryo escapes from its ZP, giving rise to the process known as hatching. This is a critical step, specially in those couples who require assisted reproduction treatments due to the fact that stimulation protocols, manipulation and culture of gametes and embryos make that the conditions for this process would not be optimal. The assisted hatching technique may help women with advanced maternal age, high FSH levels and couples whose embryos have a thickening of the ZP, with low quality or those who come from freezing/thawing cycles.

Key Words: Assisted hatching. IVF

Correspondencia: Dr. Jorge Ten Morro
Avda. Albufereta, 31
03016 Alicante
e-mail: jten@institutobernabeu.com

INTRODUCCIÓN

El ovocito humano está recubierto por una membrana llamada zona pelúcida (ZP). Su papel en la reproducción humana es esencial ya que el primer contacto entre el ovocito y el espermatozoide en el proceso de la fecundación se da a este nivel. Posteriormente, envuelve y protege al embrión en su posterior desarrollo. Pero llega un momento en que el embrión, ya en estadio de blastocisto, debe desprenderse de ella para adherirse al endometrio e implantar. Este proceso recibe el nombre de eclosión o hatching y la capacidad del embrión en estadio de blastocisto para realizarlo es esencial para el éxito de la implantación (1, 2).

En las técnicas de reproducción asistida (TRAs), los fallos de implantación pueden tener varios motivos. Se ha descrito que los embriones que se desarrollan *in vitro* tienen menores posibilidades de formación de blastocistos eclosionados, por lo que disminuyen las posibilidades de implantación (3). El retraso en la formación de blastocistos *in vitro* y el desarrollo temprano del endometrio en mujeres sometidas a TRAs supone una combinación desfavorable para el éxito de la implantación embrionaria.

También se ha especulado que fallos en la capacidad del embrión de fecundación *in vitro* para realizar la eclosión puede ser una de las causas de la baja eficiencia de estas técnicas (4). Muchos embriones transferidos no llegan a implantar debido a que no son capaces de escapar de la ZP una vez han llegado al estadio de blastocisto. Este fallo podría ser más frecuente en mujeres de edad avanzada, embriones con ZP engrosada, embriones de baja calidad y pacientes con niveles de FSH elevados (5, 6).

Antes de la transferencia de los embriones al útero materno se les puede realizar un pequeño orificio en la ZP con la finalidad de facilitarles la salida cuando lleguen al estadio de blastocisto. A esta técnica se la llama eclosión o hatching asistido. Los primeros en introducirla en la rutina de los laboratorios de reproducción asistida y publicar que se conseguían tasas de implantación y gestación significativamente superiores fueron Cohen y colaboradores en 1989 (7).

POSIBLES VENTAJAS Y DESVENTAJAS

En los últimos años se han descrito posibles mecanismos por los que la eclosión asistida puede ayudar a mejorar las tasas de implantación. En primer lugar, el cultivo prolongado (8, 9) y los procesos de conge-

lación/descongelación (9,10) no son situaciones óptimas para los embriones ya que les provoca un endurecimiento y engrosamiento de la ZP, dificultando la eclosión del embrión. Haciendo un pequeño orificio en la ZP o produciendo un adelgazamiento de la misma facilitaríamos dicha eclosión.

En segundo lugar, con esta técnica se provoca una eclosión temprana en los embriones a los que se les realiza. Facilitar una eclosión temprana puede ser importante para llegar a tiempo a la ventana de implantación endometrial que aparece 1 ó 2 días antes de mujeres que han sido estimuladas respecto a las que tienen un ciclo natural (11-13).

Por último, el orificio artificial producido en la eclosión sirve como canal para el intercambio de metabolitos, factores de crecimiento y mensajeros entre el embrión y el endometrio (8).

Pero también hay que considerar que la eclosión asistida tiene efectos contraproducentes ya que se ha relacionado con una mayor incidencia de gemelos monocigóticos (14) y embarazos ectópicos (15).

Son muchos los autores que han publicado que realizar eclosión asistida a los embriones en día +3 antes de la transferencia aumenta significativamente las tasas de gestación e implantación (16-18). Sin embargo, otros no han encontrado beneficios en esta técnica (19-21) sobre todo cuando no hay indicación para realizarla porque los embriones son de buena calidad (22).

En los últimos años, aún sin existir un consenso sobre qué pacientes se pueden llegar a beneficiar de la eclosión asistida, se ha recomendado en las siguientes indicaciones:

- Ovocitos con la ZP engrosada (grosor superior a 15 μ m) y endurecida, con alteraciones en la estructura o de color anormal.
- Ovocitos de pacientes mayores de 37 años.
- Valores elevados de la FSH basal sérica.
- Fracaso repetido de implantación en diversos ciclos de fecundación *in vitro*.
- Embriones de baja calidad: desarrollo lento, multinucleación, alto porcentaje de fragmentos.
- Transferencia de embriones congelados/descongelados.

CONCLUSIONES

Los resultados de la realización de la técnica de eclosión asistida son muy dispares en los diferentes centros de reproducción asistida ya que es una técnica compleja y sus indicaciones no se han definido con

claridad, ni siquiera la realización de la propia técnica utilizada.

Se considera que podría aumentar las probabilidades de implantación de los embriones que se encuentran dentro del rango de pacientes para los que está indicada. Los embriones a los que se les realiza una eclosión asistida y no pertenecen a ninguno de los grupos para los que está indicada no presentan un incremento en la tasa de implantación. Por ello, en principio, en estos casos no resulta apropiado su empleo (2).

Hay muchos puntos que pueden explicar las diferencias entre los estudios que ven un efecto positivo en la eclosión asistida de los que no ven ningún beneficio. Primero, los diferentes métodos de realización de la técnica (láser, ácido tyrodes, mecánico, etc.).

Segundo, las diferentes características de los pacientes incluidos en los estudios. Algunos centros sólo realizan eclosión asistida a los pacientes con mal pronóstico, mujeres de edad avanzada, embriones de baja calidad, embriones con ZP engrosada, fallos previos de implantación; mientras que otros centros realizan esta técnica a todos sus pacientes.

Tercero, en los ciclos de congelación/descongelación, el método de congelación, la calidad de los embriones congelados y el estadio de los mismos, repercuten en la eficacia de la técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Núñez R.:** Hatching ¿desasistido...? Rev Iberoam de Fertil, 2004; 21:297-298.
2. **American Society for Reproductive Medicine.** The role of assisted hatching in 'in vitro' fertilization: a review of the literature. Fertil Steril, 2006; 85:544-546.
3. **Mercader A, Simon C, Galan A, Herrero R, Albert C, Remohi J, Pellicer A.:** An analysis of spontaneous hatching in a human endometrial epithelial coculture system: is assisted hatching justified. J Assist Reprod Genet, 2001; 18:315-319.
4. **Babalan B, Urman B, Alatas C, Mercan R, Mumcu A, Isiklar A.:** A comparison of four different techniques of assisted hatching. Hum Reprod, 2002; 17:1239-1243.
5. **Loret de Mola JR, Garside WT, Bucci J, Tureck RW, Heyner S.:** Analysis of the human zona pellucida during culture: correlation with diagnosis and the preovulatory hormonal environment. J Assist Reprod Genet, 1997; 14:332-337.
6. **Molina B.D.:** Second cycle: to hatch or not to hatch? Fertil Steril 2007; 88:718-720.
7. **Cohen J, Inge KL, Suzman M, Wiker SR, Wright G.:** Videocinematography of fresh and cryopreserved embryos: a retrospective analysis of embryonic morphology and implantation. Fertil Steril, 1989; 51:820-827.
8. **Cohen J, Alikani M, Trowbridge J, Rosenwaks Z.:** Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of human embryos with poor prognosis. Hum Reprod, 1992; 7:685-691.
9. **Balaban B, Bulent U, Yakin K, Isiklar A.:** Laser-assisted hatching increases pregnancy and implantation rates in cryopreserved embryos that were allowed to cleave in vitro after thawing: a prospective randomized study. Hum Reprod, 2006; 21:2136-2140.
10. **Hong-Shan G, Wei Z, Wei Z, Jin-Jun L.:** Impact of assisted hatching on fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles: a prospective randomized study. RBM Online, 2008; 16:589-596.
11. **Develioglu OH, Hsiu JG, Nikas G et al.:** Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors. Fertil Steril, 1999; 71:1040-1047.
12. **Nikas G, Develioglu OH, Toner JP, Jones HW.:** Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. Hum Reprod, 1999; 14:787-792.
13. **Edi-Osagie E, Hooper L, Seif MW.:** The impact of assisted hatching on live birth rates and outcomes of assisted conception: a systematic review. Hum Reprod, 2003; 18:1828-1835.
14. **Hershlag A, Paine T, Cooper GW, Scholl GM, Rawlinson K, Kvapil G.:** Monozygotic twinning associated with mechanical assisted hatching. Fertil Steril, 1999; 71:144-146.
15. **Jun SH, Milki AA.:** Assisted Hatching is associated with higher ectopic pregnancy rate. Fertil Steril, 2004; 81:1701-1703.
16. **Gabrielsen A, Agerholm I, Toft B.:** Assisted hatching improves implantation rates on cryopreserved-thawed embryos. A randomized prospective study. Hum Reprod, 2004; 19:2258-2262.
17. **Petersen CG, Mauri AL, Baruffi RL, Oliveira JBA, Massaro FC, Elder K, Franco JG.:** Implantation failures: success of assisted hatching with quarter-laser zona thinning. RBM Online, 2005; 10:224-229.
18. **Ghobara TS, Cahill DJ, Ford WCL, Collyer HM, Wilson PE, Al-Nuaim L, Jenkins JM.:** Effects of assisted hatching method and age on implantation rates of IVF and ICSI. RBM Online, 2006; 13:261-267.
19. **Rufas-Sapir O, Stein A, Orvieto R et al.:** Is assisted hatching beneficial in patients with recurrent implantation failures? Clin and Exper Obst Gynecol 2004; 31:110-112.
20. **Ng E, Naveed F, Lau R, Yeung WS, Chan CC, Tang OC, Ho PC.:** A randomized double blind controlled

study of the efficacy of laser assisted hatching on implantation and pregnancy rates of frozen-thawed embryo transfer at the cleavage state. Hum Reprod 2005; 10:2182-2186.

21. **Frydman N, Madoux S, Hesters L, Duvernoy C, Feyereisen E, Le Du A, Tachdjian G, Frydman R, Fanchin R.:** A randomized double-blind controlled

study on the efficacy of laser zona pellucida thinning on live rates in cases of advanced female age. Hum Reprod, 2006; 21:2131-2135.

22. **Sagoskin AW, Levy MJ, Tucker MJ, et al.:** Laser assisted hatching in good prognosis patients undergoing in-vitro fertilization-embryo transfer: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2007; 87:283-287.