

Transferencia selectiva de un único embrión como prevención del embarazo múltiple

Pedro N. Barri*, Buenaventura Coroleu, Elisabet Clua, Rosa Tur

Servicio de Medicina de la Reproducción. Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción. Institut Universitari Dexeus, Barcelona.

RESUMEN

El desarrollo de las Técnicas de Reproducción Asistida ha representado un importante avance en el tratamiento de la infertilidad humana. Sin embargo, la alta eficacia de las mismas ha traído consigo un incremento excesivo de las tasas de embarazo múltiple con las graves consecuencias médicas, económicas y sociales que ello comporta. Actualmente tanto las sociedades científicas como los profesionales de la salud como las propias parejas estériles son conscientes de estos riesgos y de forma coordinada se han establecido diversas estrategias para hacer frente a esta situación.

El resultado que se está obteniendo de la estrategia de reducir selectivamente el número de embriones transferidos es evidente. La pandemia de embarazos múltiple se está controlando y con ello estamos haciendo una prevención eficaz de las complicaciones obstétricas y neonatales derivadas de los mismos. Esperamos que ello contribuirá también a reducir significativamente las tasas de prematuridad y por tanto de complicaciones neonatales severas.

Palabras Clave: Esterilidad; embarazo múltiple; prematuridad; transferencia selectiva de un embrión.

ABSTRACT

Prevention of prematurity by single embryo transfer.

The development of Assisted Reproduction Techniques represents an important advance in the treatment of human infertility. However, their great effectiveness has brought with it an excessive increase in multiple pregnancy rates with the serious medical, financial and social consequences that they entail. Now, the scientific societies, the health professionals, and the infertile couples themselves are aware of these risks and have worked together to implement various strategies to deal with this situation.

The result that is being obtained from the strategy of selectively reducing the number of embryos transferred is obvious. The pandemic of multiple pregnancies is being brought under control and so we have effective prevention of the obstetric and neonatal complications arising from it. It is to be hoped that it will also contribute to significantly reducing the rates of prematurity and thus of severe neonatal complications.

Keywords: Infertility; multiple pregnancy; prematurity; single embryo transfer.

1. INTRODUCCIÓN

Es bien conocido el riesgo obstétrico y perinatal que se asocia a los embarazos múltiples. En España las tasas de prematuridad se sitúan alrededor del 8% y a pesar de la mejoría de las condiciones socio sanitarias y de los avances científicos, no han variado en los últimos diez años. Complicaciones graves como la prematuridad extrema y las secuelas neurológicas graves tales como la parálisis cerebral aumentan de forma exponencial en función del rango de multiplicidad de una gestación.

Según los registros demográficos españoles de los últimos veinte años la tasa de parto gemelar se ha doblado (75 de cada 10,000 partos en 1980; 175 en 2004) y la tasa de trillizos ha aumentado seis veces (11 de cada 10,000 en 1980; 60 en 2004) (15) el origen de esta pan-

demia debería ser buscado, en primer lugar en el aumento de la edad de las pacientes, pero es sobre todo debido al desarrollo de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), especialmente en FIV, en las cuales habitualmente se transfiere más de un embrión. A pesar de las directrices propuestas por diferentes sociedades científicas para limitar el número de embriones a transferir, la tasa de embarazo múltiple sigue aumentando. La responsabilidad de prevenir el embarazo múltiple reside en los profesionales de salud que deben ser conscientes de los riesgos que comportan los embarazos gemelares y triples. Deben ser los profesionales los que propongan una política de transferencia selectiva del número de embriones a transferir (1).

En la década pasada y gracias al trabajo pionero de los grupos escandinavos, la transferencia selectiva de un único embrión (SET) ha sido extensamente aplicada sobre todo en pacientes jóvenes con buen pronóstico sin por ello comprometer la tasa de embarazo (19).

Una reciente revisión del SET (3) ha puesto de manifiesto, tras evaluar los resultados publicados de un estudio prospectivo y randomizado que las tasas de embarazo son superiores en la transferencia selectiva de dos embriones (DET) comparado con el grupo de transferencia selectiva de un embrión, pero éste tiene una tasa de embarazo gemelar del 30%.

Hace unos años, en nuestro centro en los casos de mujeres de menos de 38 años y con dos embriones de buena calidad, se instauró una política de transferencia embrionaria selectiva con el fin de obtener una reducción del embarazo múltiple. Teniendo en cuenta la edad de la paciente y el número de embriones de buena calidad, creamos un score de embarazo múltiple el cual nos permite proponer a las parejas la transferencia selectiva de un único embrión (SET) o bien la transferencia selectiva de dos embriones (DET) (Tabla 1).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio prospectivo en el cual se ha propuesto la transferencia selectiva de un embrión (SET) a 680 parejas de nuestro programa de FIV que cumplieran ambos criterios, edad inferior a 38 años y al menos 2 embriones de buena calidad, se efectuó la

transferencia selectiva de un único embrión (SET) a 355 parejas que aceptaron nuestra sugerencia (52.2%) mientras que 325 (47.8%) solicitaron la transferencia de dos embriones (DET).

Los dos grupos eran similares pero las pacientes que solicitaron DET habían sido sometidas a más ciclos que los que escogieron el SET ($p < 0.0001$).

También hemos realizado un análisis retrospectivo de 874 ciclos de donación de ovocitos en fresco y hemos comparado los resultados obtenidos en 58 pacientes en las cuales se realizó SET frente a 816 pacientes que recibieron un DET. Después de las transferencias embrionarias en fresco, un total de 666 transferencias de embrión congelado (FET) fueron realizadas; 69 en el grupo de SET y 597 en el grupo DET. La edad media de las donantes de ovocitos era similar en el SET y en el grupo DET (26.8 ± 4.9 contra 26.7 ± 4.4). Sin embargo, la edad media de las receptoras era inferior en el grupo de SET (38.0 ± 5.8) que en el grupo DET (41.0 ± 5.3) ($p < 0.05$).

Tabla 1. Política de transferencia embrionaria. Institut Universitari Dexeus

Edad	Nº de embriones de alta calidad	Nº de embriones a transferir
< 30	≥ 1	1
	0	2
30-32	≥ 2	1
	0-1	2
33-34	≥ 3	1
	0-2	2
35-37	≥ 0	2
	≥ 2	2
38-39	≥ 2	2
	0	3

3. RESULTADOS

Las tasas de embarazo fueron considerablemente más altas en el DET (58.2%) comparándose con el grupo de SET (45.4%) ($p < 0.05$), pero la tasa de embarazo gemelar fue del 27% con DET. Cuando ana-

lizamos esta información por grupos de edad, observamos que no hay diferencias significativas en pacientes hasta 33 años (SET, el 54.9% versus DET, el 64.8%) aunque sí fueron encontradas en mujeres de más edad (el SET, el 38.5% contra DET, el 56.9%) ($p < 0.05$) (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de la transferencia selectiva de uno (SET) o dos (DET) embriones

	SET	DET	P
Transfers (n)	355	325	
Ovocitos inseminados (n)	15.2 ± 6.4	13.2 6.5	<0.001
Ovocitos fertilizados (n)	11.6 ± 5.3	9.9 5.1	<0.001
Embriones divididos (n)	8.0 ± 3.4	6.7 3.6	<0.001
Tasa de embarazo/transferencia (n, %)	161 (45.4%)	189 (58.2%)	<0.001
Tasa de implantación (%)	45.9%	37.7%	<0.05
Embarazo gemelar (n, %)	2 (1.2%)	51 (27%)	<0.001
Embarazo triple (n, %)	0 (0%)	2 (1.1%)	<0.001
Aborto (n, %)	17 (10.6%)	30 (15.9%)	ns

Un aspecto importante a considerar es el estudio de la tasa de embarazo acumulada tras la transferencia de embriones frescos en el ciclo inicial añadiendo la criotransferencia de los embriones congelados que quedaban del ciclo inicial. Analizando las tasas de embarazo acumuladas vemos que las diferencias desaparecen alcanzándose excelentes resultados sin que estén afectados por la edad de las pacientes (Tabla 3).

Hemos estudiado los resultados perinatales obtenidos en los embarazos de estas pacientes y hemos podido comprobar que en los embarazos conseguidos tras aplicar SET se reducen significativamente las tasas de prematuridad < 37 semanas y de peso al nacer < 2.500 grs en comparación a las tasas obtenidas tras DET (Tabla 4).

Los resultados obtenidos con la donación de ovocitos mostraron que la tasa de embarazo era inferior con el SET (28/58, el 43.1%) que con DET (463/816, el 56.7%) ($p < 0.05$). La tasa de embarazo múltiple con DET era del 38.4% (178/463) mientras que no aumentaron los

Tabla 3. Resultados acumulados de la transferencia selectiva de uno (SET) o dos embriones (DET)

	SET	DET	P
Transferencia	328	300	—
Edad	30.8 ± 2.4	30.9 ± 2.5	—
Ciclos de FIV previos	1.2 ± 0.5	1.6 ± 0.9	<0.001
Embriones disponibles	8.0 ± 3.5	6.8 ± 3.1	<0.001
Embriones congelados	7.0 ± 3.5	5.0 ± 3.5	<0.001
Embarazo/Transferencia	153 46.6%	178 59.3%	0.001
Tasa de implantación	45.9%	37.8%	<0.001
Tasa acumulada de embarazo/Transferencia (Fresco + Congelado)	217/328 66.2%	209/300 69.7%	—
Tasa acumulada de niño vivo/Transferencia	173/328 52.7%	165/300 55%	—

embarazo múltiples como consecuencia del SET ($p < 0.05$). Además, las tasas de niño vivo eran comparables en los dos grupos (SET; 20/58, 34.5% y DET; 359/816, 44.0%). En ciclos de criotransferencia y después de transferir un número similar de embriones (1.9 ± 0.5 en el SET anterior y 2.0 ± 0.7 en DET anterior) el embarazo acumulativo y tasas de niño vivo eran del 84% y del 75.9% con el SET y del 77% y del 63.4% en el grupo DET (n.s.) (Tabla 5).

Tabla 4. Evolución del embarazo. Prematuridad y peso al nacer

		SET	DET	P
Semanas de gestación	< 28 semanas	—	5 (3.4%)	NS
	< 34 semanas	2 (1.5%)	8 (5.4%)	NS
	< 37 semanas	14 (10.5%)	33 (22.1%)	0.003
Peso al nacer	< 1500 grs	—	12 (6.3%)	—
	1500-2499 grs	13 (9.7%)	55 (28.9)	< 0.05
	> 2500 grs	121 (90.3%)	123 (64.7%)	< 0.05

4. DISCUSIÓN

Aunque para algunos autores el embarazo múltiple, especialmente el gemelar, no debe ser considerado como una complicación y es bien aceptado por las parejas estériles (7), existe un alto nivel de consenso que advierte del exponencial aumento de complicaciones maternas y fetales que se producen en las gestaciones múltiples (18). Por este motivo las estrategias que proponen reducir selectivamente el número de embriones a transferir constituyen una práctica clínica cada día más frecuente en los programas de IVF para reducir las tasas de embarazo múltiple y por tanto de complicaciones graves como la prematuridad.

Numerosos estudios demuestran que al aplicar SET en los ciclos en fresco de FIV se reducen un 30% las tasas de embarazo y un 90% las tasas de embarazo múltiple (6). En la misma línea van los resultados de una revisión de Cochrane que tras una revisión sistemática de 4 estudios seleccionados, demuestra que el SET reduce significa-

Tabla 5. Resultados acumulados de la transferencia selectiva de uno (SET) o dos (DET) embriones tras donación de ovocitos

	SET	DET	P
	(n = 58)	(n = 816)	
Edad de las receptoras, años	38.9 ± 5.8	41.1 ± 5.3	< 0.05
Edad de las donantes, años	26.8 ± 4.9	26.7 ± 4.4	NS
Ovocitos inseminados, n	10.4 ± 2.7	10.4 ± 3.2	NS
Ovocitos fertilizados, n	8.4 ± 2.3	8.2 ± 2.8	NS
Embriones de alta calidad, n	4.3 ± 2.4	3.4 ± 2.5	< 0.05
Tasa de embarazo/Transferencia n (%)	25 (43.1)	463 (56.7)	< 0.05
Embarazo gemelar, n (%)	0 (0)	178 (38.4)	< 0.05
Niños vivos, n (%)	20 (34.5)	359 (44.0)	NS
Criotransferencias (n)	69	597	< 0.05
Embriones transferidos	1.92 ± 0.5	2.01 ± 0.7	NS
Tasa de embarazo/Criotransferencia n (%)	30 (43.5)	176 (29.5)	< 0.05
Embarazo gemelar, n (%)	5 (16.7)	37 (22.0)	NS

tivamente el riesgo de embarazo múltiple pero también reduce la posibilidad de niño vivo en un ciclo fresco de FIV (10). Asimismo, hay algún estudio reciente que prueba que incluso en el ciclo en fresco no hay diferencias en las tasas de embarazo obtenidas tras SET o tras DET (2). Sin embargo, existe ya una gran evidencia que demuestra que al combinar los resultados de las transferencias en fresco con las posteriores transferencias de embriones congelados, la reducción en la tasa de embarazo que se producía en los ciclos en fresco de SET, desaparece al analizar las tasas de embarazo acumuladas tras combinar las transferencias en fresco y las criotransferencia (14) o incluso puede mejorar (16).

Otra alternativa que puede proponerse a pacientes de buen pronóstico es transferir un único blastocisto. Seguir esta estrategia puede reducir significativamente la tasa de embarazo múltiple sin reducir la tasa de embarazo especialmente en pacientes jóvenes por debajo de los 40 años (8-12). Un interesante estudio ha demostrado recientemente que la tasa de embarazo gemelar monocigótico no aumenta tras la transferencia de un único blastocisto comparado con la transferencia de un único embrión en estadio de división precoz (11).

Es importante considerar que existen modelos predictivos que tras un análisis de regresión logística pueden identificar factores negativamente asociados a la posibilidad de obtener un embarazo clínico tras SET, como un alto índice de masa corporal y/o un elevado requerimiento de gonadotropinas y/o un alto número de ovocitos recuperados en la punción folicular mientras el factor más positivamente relevante es el número de embriones de alta calidad disponibles para la transferencia (17).

Los estudios que evalúan los resultados obstétricos y perinatales obtenidos al aplicar SET frente a los conseguidos con DET muestran claramente que al reducir la tasa de embarazo múltiple mejoran significativamente todos los parámetros obstétricos y perinatales (5).

Afortunadamente las distintas sociedades científicas internacionales son conocedoras de la situación social que se ha creado y de la información médica favorable a la reducción selectiva del número de embriones a transferir. Por este motivo, la mayoría de ellas han publicado sus respectivas recomendaciones sobre el número de embriones a transferir en función de las características de cada paciente (4,

9,13,15). Las sociedades científicas y los profesionales de la salud deben concienciarse del problema, facilitar el medio necesario para rectificar e informar a las parejas estériles de estos riesgos antes del comienzo de un ciclo de FIV.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Barri, P. N. (2005) Multiple pregnancies: a plea for informed caution. *Human Reproduction Update*. 11: 1-2.
2. Bechoua, S., Astruc, K., Thouvenot, S., Girod, S., Chiron, A., Jimenez, C. & Sagot, P. (2009) How to demonstrate that eSET does not compromise the likelihood of having a baby? *Human Reproduction*. 24-12: 3073-3081.
3. Bergh, C. H. (2005) Single embryo transfer: a mini review. *Human Reproduction*. 20: 323-327.
4. Cutting, R., Morroll, D., Roberts, S. A., Pickering, S., Rutherford, A. & The BFS and ACE (2008) Elective single embryo transfer: Guidelines for Practice British Fertility Society and Association of Clinical Embryologists. *Human Fertility*. 1-3: 131-146.
5. Fauque, P., Jouannet, P., Davy, C., Guibert, J., Viallon, V., Epelboin, S., Kuntsman, J. M. & Patrat, C. (2009) Cumulative results including obstetrical and neonatal outcome of fresh and frozen-thawed cycles in elective single versus double fresh embryo transfers. *Fertility and Sterility*. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.105.
6. Gelbaya, T. A., Tsompou, I. & Nardo, L. G. (2009) The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.003.
7. Gleicher, N. & Barad, D. (2009) Twin pregnancy, contrary to consensus is a desirable outcome in infertility. *Fertility and Sterility*. 91-6: 2426-2431.
8. Mullin, C. M., Fino, M. E., Talebian, S., Key, L. C., Licciardi, F. & Grifo, J. A. (2010) Comparison of pregnancy outcomes in elective single blastocyst transfer versus double blastocyst transfer stratified by age. *Fertility and Sterility*. 93-6: 1837-1843.
9. Ombelet, W., De Sutter, P., Van Der Elst, J. & Martens, G. (2005) Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction. The Belgian project. *Human Reproduction Update*. 11: 3-14.
10. Pandian, Z., Templeton, A., Serour, G. & Bhattacharya, S. (2005) Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Human Reproduction*. 20-10: 2681-2687.
11. Papanikolaou, E. G., Fatemi, H., Venetis, C., Donoso, P., Kolibianakis, E., Tourayne, H., Tarlatzis, B. & Devroey, P. (2010) Monozygotic twinning is not increased after single blastocyst transfer compared with single cleavage-stage embryo transfer. *Fertility and Sterility*. 93-2: 592-7.

12. Stillman, R. J., Richter, K. S., Banks, N. K. & Graham, J. R. (2008) Elective single embryo transfer: A 6- year progressive implementation of 784 single blastocyst transfers and the influence of payment method on patient choice. *Fertility and Sterility*. 92-6: 1895-906.
13. The Practice Committee of the ASRM and the Practice Committee of the SART (2009) Guidelines on number of embryos transferred. *Fertility and Sterility*. 92-5: 1518-1519.
14. Thurin, A., Hausken, J., Hillensjo, T., Jablonowska, B., Pinborg, A., Strandell, A. & Bergh, C. (2004) Elective single-embryo transfer versus double embryo transfer in in vitro fertilization. *The New England Journal of Medicine*. 351: 2392-402.
15. Tur, R., Coroleu, B., Torelló, M. J.; Boada, M., Veiga, A. & Barri, P. N. (2006) Prevention of multiple pregnancy following IVF in Spain. *Reproductive Biomedicine Online*. 13-6: 856-63.
16. Veleva, Z., Karinen, P., Tomás, C., Tapanainen, J. S. & Martikainen, H. (2009) Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Human Reproduction*. 24-7: 1632-1639.
17. Verberg, M., Eijkemans, M. J. C., Macklon, N. S., Heijnen, E. M., Fauser, B. C. & Broekmans, F. J. (2007) Predictors of ongoing pregnancy after single-embryo transfer following mild ovarian stimulation for IVF. *Fertility and Sterility*. 89-5: 1159-1165.
18. Ville, Y. (2009) Grossesses gemellaires. Toute réponse est aussi une question. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*. 38: S3-S4.
19. Vilska, S., Tiitinen, A. & Hyden-Granskog, C. (1999) Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Human Reproduction*. 14: 2392-2395.

*** Información de contacto:**

Dr. Pedro N. Barri.

Director del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción.

Institut Universitari Dexeus.

Gran Vía Carlos III, 71-75.

08028, Barcelona.

Tel.: +34 93 227 47 00 / +34 93 227 47 10.

Fax: +34 93 205 79 66.

e-mail: pbarri@dexeus.com