

Transferencia selectiva de 1-2 embriones

P.N. Barri, R. Tur, B. Coroleu, M. Boada y A. Veiga

Servicio de Medicina de la Reproducción. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Instituto Universitario Dexeus. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La elevada incidencia de embarazos múltiples es la mayor complicación derivada de la aplicación de técnicas de reproducción asistida, y las implicaciones obstétricas, neonatales, psicológicas y sociales son muy importantes¹.

En España, al igual que en la mayoría de los países occidentales, se ha producido un notable incremento de la incidencia de embarazos múltiples. De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística, en 1980 la tasa nacional de embarazos gemelares era de 7 por cada 1.000 partos; en el año 2000 la tasa ascendió a 15 por 1.000. En cuanto a embarazos triples, su incidencia fue de 1 por cada 1.000 partos en el año 1980, mientras que en el año 2000 fue de 7 por 1.000 (fig. 1).

Aunque los mayores riesgos se dan en los embarazos múltiples de alto grado (4 o más fetos) y estos embarazos suelen ser consecuencia de tratamientos de inducción o estimulación de la ovulación, no hay que olvidar que la gran mayoría de los embarazos múltiples en general son embarazos dobles o triples y vienen de fecundación *in vitro* (FIV) y se deben a que se transfiere más de un embrión².

Artículos recientes han demostrado que la transferencia selectiva de sólo 2 embriones en casos de buen pronóstico, en los que se dispone de un elevado número de embriones de buena calidad, puede ser útil para reducir la tasa de embarazo triple en FIV sin que afecte a la tasa final de embarazo³. Sin embargo, con esta estrategia, la tasa de embarazos es aún demasiado elevada (oscila entre un 25 y un 40%) y por este motivo los grupos escandinavos propusieron, ya al final de la década de los noventa, la transferencia electiva de un embrión único de alta calidad en aquellos ciclos de

FIV en los que se dispusiera de numerosos embriones de calidad para elegir⁴⁻⁶. Con esta política parecía que las tasas de embarazo se mantenían y los embarazos gemelares prácticamente desaparecían.

Nuestra práctica habitual consistía en transferir, siempre que fuera posible, 3 embriones de buena calidad, con lo que obteníamos buenas tasas de embarazo aunque con una excesiva incidencia de embarazos múltiples. Por este motivo decidimos analizar retrospectivamente nuestros datos para elaborar un *score* que nos permitiera identificar a las pacientes con alto riesgo de embarazo múltiple, en las que debíamos limitar el número de embriones a transferir.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos analizado retrospectivamente los resultados obtenidos en 227 ciclos de FIV en los que se transfirieron 3 embriones en el segundo día tras la punción folicular para la recuperación de los ovocitos. De estos ciclos, 120 dieron lugar a un embarazo (52%) y en 107 no se consiguió una gestación. De los embarazos, 64 fueron únicos, 39 fueron gemelares (32,5%) y 17 fueron triples (14,1%).

Todas las pacientes recibieron un protocolo de estimulación de la maduración folicular que combinaba análogos de la GnRH y gonadotropinas recombinantes en régimen de protocolo largo; el seguimiento se llevó a cabo con controles ecográficos seriados del crecimiento folicular y determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de estradiol. Los detalles de nuestro protocolo de estimulación han sido ya publicados⁷.

Para establecer un *score* de embarazo múltiple (SEM) se analizaron los siguientes parámetros: edad de la paciente, factor de esterilidad, número de intentos de FIV previos, número total de embriones disponibles y número total de embriones de alta calidad.

Colaboración especial.

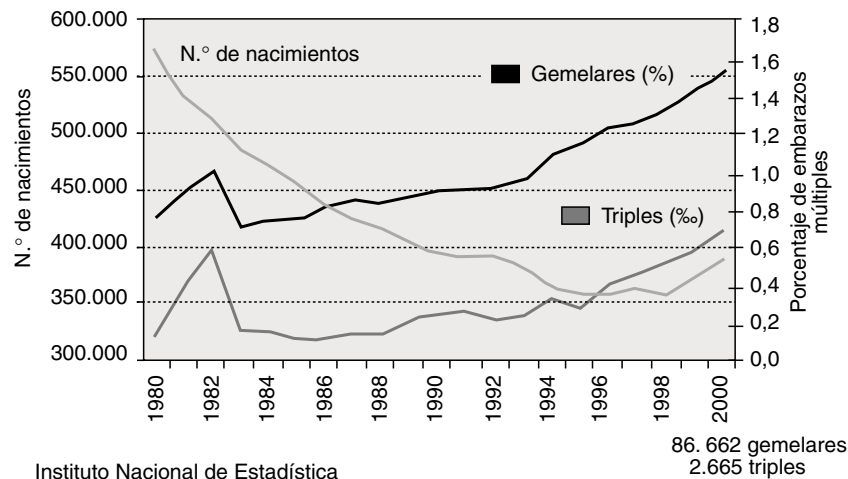


Fig.1 Nacimientos y partos múltiples España 1980-2000

TABLA I. Factor de esterilidad

	NO GESTANTES N = 107	ÚNICO N = 64	DOBLE N = 39	TRIPLE N = 17
Masculino (%)	42 (46,7)	27 (30,0)	16 (17,8)	5 (5,6)
Tubárico (%)	29 (50,0)	17 (29,3)	10 (17,2)	2 (3,4)
Endometriosis (%)	14 (43,8)	6 (18,8)	8 (25,0)	4 (12,5)
Esterilidad sin causa (%)	10 (38,5)	9 (34,6)	3 (11,5)	4 (15,4)
Otros (%)	12 (57,1)	5 (23,8)	2 (9,5)	2 (9,5)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS. Para la comparación de variables cuantitativas y cualitativas se utilizaron las pruebas de la χ^2 y de la t de Student. Las variables con asociación estadística con el posterior establecimiento de un embarazo múltiple se evaluaron con un modelo de regresión logística multivariado y las curvas ROC se utilizaron para establecer los puntos de corte que mejor discriminaran entre embarazo único y múltiple.

RESULTADOS

El análisis estadístico univariable no mostró diferencias en cuanto al origen de la esterilidad y el resultado final del ciclo, tanto en lo referente a la consecución del embarazo como a que éste fuera único o múltiple (tabla I).

Tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en función del número de intentos de FIV previos. Sin embargo, sí que existían diferencias significativas en cuanto a la edad de las pacientes, el número total de embriones disponibles y el número de embriones de alta calidad. El análisis de regresión logística multivariable demostró que únicamente la edad y el número de embriones de alta calidad eran variables independientes y que el número de embriones de alta calidad era lo más importante (tabla II).

El análisis de estos datos a través de curvas ROC produjo los siguientes puntos de corte:

– 2 embriones de alta calidad (sensibilidad, 81,3%; IC del 95%, 69,5-89,9; especificidad, 64,7%; IC del 95%, 38,4-85,7).

– 34 años de edad (sensibilidad, 50%; IC del 95%, 37,2-62,8; especificidad, 76,5%; IC del 95%, 50,1-93,0).

TABLA II. Características del ciclo

	NO GESTANTES N = 107	ÚNICO N = 64	DOBLE N = 39	TRIPLE N = 17	P
Edad (años)	35,8 ± 4,5	34,6 ± 3,6 ^a	33,2 ± 3,6	32,7 ± 2,6 ^a	0,000
N.º de intentos previos	1,9 ± 1,1	1,6 ± 0,9	1,7 ± 0,9	2,0 ± 0,9	NS
N.º total de embriones disponibles para transferencia	6,6 ± 3,8	6,7 ± 3,8 ^b	6,9 ± 3,5	9,9 ± 5,8 ^b	0,015
N.º de embriones de alta calidad	1,5 ± 1,9	1,4 ± 1,3 ^c	3,0 ± 2,4	3,2 ± 1,8 ^c	0,000

La comparación entre único y triple: ^ap < 0,048; ^bp < 0,009; ^cp < 0,000. NS: no significativa.

TABLA III. Score de embarazo múltiple (SEM)

	PUNTUACIÓN	
N.º de embriones óptimos	0	0
	1	1
	2	2
	3	3
	≥ 4	4
Edad	< 30	2
	30-34	1
	35-39	0
	≥ 40	-1
SEM, 5-6, transferir 1		
SEM, 3-4, transferir 2		
SEM ≤ 2, transferir 3		

TABLA IV. Resultado del ciclo de fecundación *in vitro* en función del score de embarazo múltiple

SCORE	-1-0	1-2	3-4	≥ 5
N.º de transferencia	40	101	74	12
N.º de no embarazo (%) ^a	75	46,5	39,2	8,3
Embarazos (%) ^a	25	53,5	60,8	91,7
Únicos (%) ^b	90	66,7	40	9,1
Dobles (%) ^b	10	25,9	44,4	36,4
Tríples (%) ^b	0	7,4	15,6	54,5

^aComparación embarazo-no embarazo, p < 0,000. ^bComparación único-gemelar-triple, p < 0,000.

– 9 embriones en total (sensibilidad, 81,3%; IC del 95%, 69,5-89,9; especificidad, 58,8%; IC del 95%, 33,0-81,5).

Considerando estos valores, construimos el que hemos denominado *score* de embarazo múltiple (SEM). Como vemos en la tabla III, el SEM recoge una puntuación que, cuanto más alta, mayor es el riesgo de embarazo múltiple. Hemos aplicado el SEM de forma prospectiva habiendo recomendado transferir selectivamente un único embrión cuando el valor del SEM era de 5-6, 2 embriones cuando el valor se situaba entre 3 y 4, y cuando este valor era de 2 o menos, se po-

TABLA V. Transferencia selectiva de 2 embriones más criotransferencia

	N	EMBARAZOS	EMBARAZO/PACIENTE
Transferencia fresco	462	266	57,6%
Criotransferencia	269	75	27,9%
Transferencia acumulada de embarazo/paciente	462	341	73,8%

dían transferir 3 embriones. Hemos podido comprobar que con valores bajos (SEM, 0-1) no se produjeron embarazos triples, mientras que con valores más altos (SEM > 5) la tasa de gestación triple alcanzaba un 54,5% (tabla IV).

En el año 2002 hemos aplicado esta política de forma prospectiva y hemos llevado a cabo 462 transferencias selectivas de 2 embriones que dieron lugar a 266 embarazos (43% de embarazo por transferencia embrionaria). De ellos, 118 fueron embarazos gemelares, lo que representa que la tasa de embarazo gemelar fue excesivamente alta (44%), y la tasa de implantación fue del 57%. Aparte de los resultados obtenidos en los ciclos en fresco, en este mismo colectivo de pacientes se consiguieron 75 gestaciones adicionales tras las 269 criotransferencias practicadas, alcanzando así una tasa acumulada de embarazo tras la transferencia selectiva de 2 embriones en fresco más la oportuna criotransferencia del 73,8% (tabla V).

Con la intención de reducir la que consideramos excesiva tasa de embarazo gemelar, hemos aplicado la transferencia selectiva de un único embrión en 58 ocasiones, obteniendo 27 gestaciones en esta población de pacientes (tasa de embarazo por transferencia y tasa de implantación del 46,6%). Posteriormente, se consiguieron 11 embarazos adicionales de las 26 criotransferencias practicadas en este grupo de pacientes. La tasa acumulada tras la transferencia selectiva de un embrión más la criotransferencia fue del 65,5%, sin que ninguno de estos embarazos fuera múltiple (tabla VI).

TABLA VI. Transferencia selectiva de un embrión más criotransferencia

	N	EMBARAZOS	EMBARAZO/PACIENTE
Transferencia fresco	58	27	46,6%
Criotransferencia	26	11	42,3%
Transferencia acumulada de embarazo/paciente	58	38	65,5%

DISCUSIÓN

Los riesgos derivados de un embarazo múltiple son bien conocidos y existe una clara sensibilidad en la comunidad científica sobre la necesidad de reducir la tasa de embarazos múltiples. Si bien hasta este momento la preocupación estaba en reducir los embarazos triples, las actuales tasas de implantación que se obtienen en los programas de FIV permiten afrontar estrategias de transferencia selectiva de un embrión y limitar así la incidencia de embarazos gemelares. No olvidemos que existe una cierta complicidad entre la pareja y el equipo médico para considerar que un embarazo gemelar es un éxito, infravalorando peligrosamente los riesgos de prematuridad, bajo peso, parálisis cerebral y trastornos a largo plazo que se pueden dar en estos embarazos^{8,9}.

Para aplicar políticas de reducción selectiva del número de embriones a transferir, es indispensable contar con un programa de FIV que tenga una eficacia contrastada, que cuente con un buen programa de congelación embrionaria y, sobre todo, que el *staff* esté plenamente convencido de la conveniencia de reducir la tasa de embarazos triples y dobles. A partir de ahí será posible seleccionar los casos que, por la edad de las pacientes o por la calidad de los embriones obtenidos, puedan incluirse en los protocolos de transferencia selectiva de 1 o 2 embriones. Es necesario informar bien a las parejas el día de la transferencia sobre los riesgos específicos de su caso y ayudarles a tomar la decisión sobre el número de embriones a transferir. Es importante explicarles que si hay embriones de alta calidad puede ser suficiente transferir un solo embrión para alcanzar buenas tasas de embarazo con una baja incidencia de embarazos múltiples^{10,11}.

Aunque este estudio no está aleatorizado, otros autores han demostrado, a través de estudios prospectivos aleatorizados, que pueden obtenerse buenas tasas de embarazo reduciendo el número de embriones a transferir y teniendo también en cuenta la tasa de embarazo acumulada tras la posible criotransferencia^{12,13}. De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, cre-

emos que el número total de embriones de alta calidad y la edad de la mujer son las variables más importantes a tener en cuenta para una adecuada prevención de embarazo múltiple. Otros aspectos, como el factor etiológico de la esterilidad o el número de intentos de FIV previos, son menos relevantes desde el punto de vista estadístico, si bien el número total de embriones de cualquier calidad es importante, puesto que cuanto mayor sea la cohorte de embriones entre los que debemos elegir mejor será la posibilidad de una acertada elección¹⁴. También es evidente que el número de embriones será mayor cuanto mayor sea el número de ovocitos recuperados en la punción folicular y, por tanto, la intensidad de la respuesta a la estimulación, a través del número y la calidad de los ovocitos, así como de las tasas de fertilización alcanzadas, será también un factor determinante de riesgo para el posterior establecimiento de un embarazo múltiple¹⁵.

Creemos que las tasas de embarazo conseguidas al transferir de manera selectiva 1 (46,6%) o 2 (57,6 %) embriones son más que aceptables y representan un primer paso para una estrategia global de prevención de los embarazos múltiples. Sin embargo, aunque hemos disminuido la tasa de embarazos triples hasta un 2% (lo que supone que hemos reducido a una cuarta parte la tasa de embarazos triples que previamente teníamos), seguimos con una tasa de embarazo gemelar excesiva (44,4%) en los casos de transferencia selectiva de 2 embriones, si bien está en línea con la publicada por otros autores que practican la transferencia selectiva de 2 embriones¹⁶⁻¹⁸. No hay que olvidar, en cuanto a la eficacia final del tratamiento, el beneficio adicional que representará la probable transferencia de embriones criopreservados procedentes del ciclo inicial, con lo que las tasas de embarazo acumuladas serán tan favorables que nos ayudarán a convencer a las parejas para llevar a cabo una reducción selectiva del número de embriones a transferir¹⁹.

La aplicación de un *score* que intente objetivar y cuantificar las expectativas de embarazo y el riesgo final de embarazo múltiple se ha venido intentando desde el inicio de la década de los noventa²⁰. Pensamos que nuestro SEM es eficaz para ser aplicado de forma prospectiva, aunque debe modificarse en situaciones concretas, como los ciclos de cultivo largo en los que haya que transferir blastocitos, en ciclos de criotransferencia o en ciclos de donación de ovocitos o de donación de embriones, en los que será aconsejable adaptar las variables de estudio a las particularidades de cada caso²¹.

La aplicación no sólo del SEM sino de una estrategia global de sensibilización ante los riesgos derivados de la elevada incidencia de embarazos múltiples

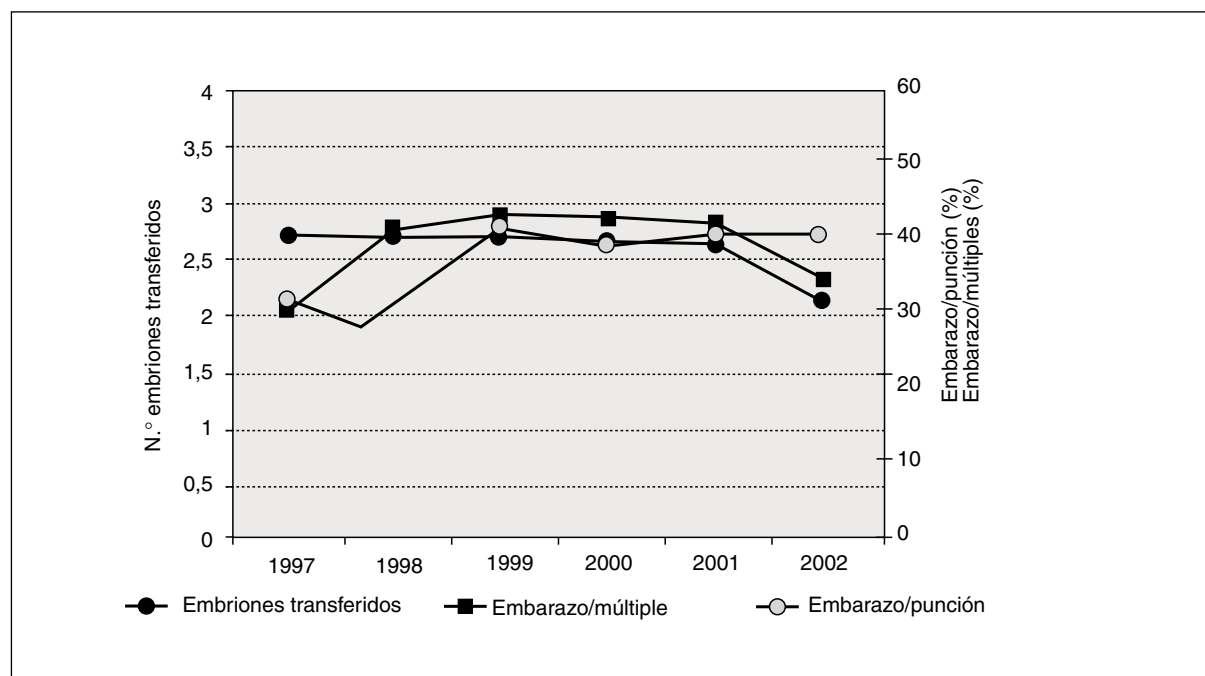


Fig. 2. Número de embriones transferidos embarazo/punción y embarazos múltiples (Institut Universitari Dexeus, 1997-2000).

que obteníamos en nuestro programa de FIV nos ha llevado a adoptar políticas más restrictivas en el número de embriones a transferir. Durante el período 1997-2002 hemos reducido el número medio de embriones transferidos, hemos disminuido la tasa de embarazos múltiples y no hemos pagado el precio que estábamos dispuestos a pagar, puesto que nuestras tasas de embarazo no han descendido como consecuencia de transferir menos embriones (fig. 2). Estamos en el buen camino, aunque nos falta todavía un largo recorrido para consolidar la desaparición de las transferencias de 4 embriones en España, dejar una presencia casi testimonial de transferencias de 3 embriones y conseguir que la mayoría de los ciclos acaben con una transferencia, a ser posible selectiva, de 1 o 2 embriones. Si lo hacemos así, no sólo no bajaremos de manera significativa las tasas de embarazo, sino que mereceremos el respeto y la consideración de nuestros pacientes y de la sociedad.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo realizado bajo los auspicios de la Càtedra d'Investigació en Obstetrícia i Ginecologia, del Departament d'Obstetrícia i Ginecologia, Institut Universitari Dexeus, Universitat Autònoma de Barcelona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen J, Jones HW. How to avoid multiple pregnancies in assistive reproductive technologies. *Semin Reprod Med* 2001;19:269-78.
2. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354:1579-85.
3. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1998;339:573-7.
4. Vilska S, Tiitinen A, Hyden-Granskog C, et al. Elective transfer of one embryo results in acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple births. *Hum Reprod* 1999;14:2392-5.
5. Martikainen H, Tiitinen A, Tomás C, Tapanainen J, Orava M, Tuomivaara L, et al. One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study. *Human Reprod* 2001;16:1900-3.
6. Gerris J, Van Royen E, De Neubourg E, et al. Impact of single embryo transfer on the overall and twin-pregnancy rates of an IVF/ICSI programme. *RBM Online* 2001;2:172-7.
7. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Martínez F, Parriego M, Hereter L, et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod* 2002;17:341-6.
8. Keith LG, Oleszczuk JJ, Keith DM. Multiple gestation: reflections on epidemiology, causes, and consequences. *Int J Fertil* 2000;45:206-14.
9. Yudin MH, Asztalos EV, Jefferies A, et al. The management and outcome of high order multifetal pregnancies:

- obstetric, neonatal and follow-up data. *Twin Research* 2001;4:4-11.
10. Devreker F, Pogonici E, De Maertelaer V, Revelard P, Van den Bergh M, Englert Y. Selection of good embryos for transfer depends on embryo cohort size: implications for the «mild ovarian stimulation» debate. *Human Reprod* 1999;14:3002-8.
 11. Terriou P, Sapin CH, Giorgetti C, et al. Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil Steril* 2001;75:525-31.
 12. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Barudy-Vasquez J, et al. Elective single day 3 embryo transfer halves the twinning rate without decrease in the ongoing pregnancy rate of an IVF/ICSI programme. *Human Reprod* 2002;17:2626-31.
 13. Öztürk O, Bhattacharya S, Templeton A. Avoiding multiple pregnancies in ART. *Human Reprod* 2001;16:1319-21.
 14. Murdoch AP. How many embryos should be transferred? *Human Reprod* 1998;13:2666-9.
 15. Templeton A. Avoiding multiple pregnancies in ART. Replace as many embryos as you like – one at a time. *Human Reprod* 2000;15:1662.
 16. Ludvig M, Schöpper B, Katalinic A, et al. Experience with the elective transfer of two embryos under the conditions of the German embryo protection law: results of a retrospective data analysis of 2,573 transfer cycles. *Human Reprod* 2000;15:319-24.
 17. Dhont M, Van der Elst J, De Sutter P. Elective single and double embryo transfer. *Proceedings 17th World Congress IFFS. Australia, 2001; p. 18.*
 18. De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Ryckaert G, Valkenburg M, et al. Impact of patients' choice for single embryo transfer of a top quality embryo versus double embryo transfer in the first IVF/ICSI cycle. *Human Reprod* 2002;17:2621-5.
 19. Tiitinen A, Halttunen M, Härkki P, Vuoristo P, Hyden-Granskog C. Elective single embryo transfer: the value of cryopreservation. *Human Reprod* 2001;16:1140-4.
 20. Steer CV, Mills CL, Tan SL, et al. The cumulative embryo score: a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1992;7:117-9.
 21. Gardner D. On the reduction of high-order multiple pregnancies. *J Assist Reprod Gen* 1999;16:6-7.