



ORIGINAL

Evolución y resultados de la transferencia de un embrión en un programa de donación de ovocitos



CrossMark

Elisabet Clua^{a,*}, Marta Luna^a, Laura Latre^a, Buenaventura Coroleu^a,
Ignacio Rodríguez^b, Ana Veiga^{a,c}, Pedro Nolasco Barri^a y Rosa Tur^a

^a Servicio de Medicina de la Reproducción, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Hospital Universitario Quirón-Dexeus, Barcelona, España

^b Unidad de Bioestadística, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Hospital Universitario Quirón-Dexeus, Barcelona, España

^c Banco de células madre, Centro de Medicina Regenerativa, Barcelona, España

Recibido el 18 de febrero de 2016; aceptado el 5 de abril de 2016

Disponible en Internet el 18 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Transferencia selectiva de un embrión;
Donación de ovocitos;
Tasa acumulada de embarazo y nacido vivo;
Tasa de embarazo múltiple

Resumen

Introducción: El embarazo múltiple comporta un riesgo elevado de complicaciones obstétricas y perinatales. La única forma de evitar la gestación múltiple es transferir un embrión. El primer objetivo de este estudio es valorar la evolución del porcentaje de transferencia de un embrión y la tasa de gestación múltiple en nuestro programa de donación de ovocitos. Como segundo objetivo se comprobará la eficacia de la transferencia selectiva de un embrión (TES-1), tras implementar criterios embriológicos de número y calidad para aconsejarla.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de los resultados del período 2004-2014 y prospectivo analítico de las tasas acumuladas de embarazo, nacido vivo y gestación múltiple, tras aplicar TES-1 en pacientes con ≥ 5 embriones evolutivos y ≥ 2 óptimos (diciembre 2012-octubre 2014). **Resultados:** La transferencia de un embrión se incrementó de 2,6% (año 2004) a 43,1% (año 2014), con una disminución de la tasa de gestación gemelar de 32,5% (año 2004) a 22,5% (año 2014). La aplicación de criterios embriológicos supuso que se recomendara TES-1 en un 48,2% de los ciclos (500/1038) y se aplicara en un 59,4% (297/500). Las tasas de embarazo y nacido vivo en fresco fueron significativamente inferiores en el grupo de TES-1 que en TES-2. Sin embargo, las tasas acumuladas (transferencia en fresco + criotransferencia) de embarazo y nacido vivo fueron similares (TES-1: 73,1% y 55,9% vs TES-2: 70% y 50,2%; $p > 0,05$, respectivamente), con una tasa acumulada de gestación múltiple superior en TES-2 (TES-1: 8,8% vs TES-2: 34,5%; $p < 0,05$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elicl@dexaus.com (E. Clua).

Discusión: El incremento progresivo del porcentaje de transferencia de un embrión se acentúa al aplicar criterios para aconsejar TES-1 y conlleva una considerable, pero todavía insuficiente, disminución en la tasa de gestación múltiple. Los resultados acumulados obtenidos colaboran en el progresivo grado de aceptación y seguridad de la transferencia de un único embrión y acreditan su práctica en pacientes de buen pronóstico.

© 2016 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Selective single embryo transfer;
Oocyte donation;
Cumulative pregnancy and live birth rate;
Multiple pregnancy rate

Evolution and results of single embryo transfer in an oocyte donation programme

Abstract

Introduction: Multiple pregnancy involves a high risk of obstetric and perinatal complications. The only way to prevent multiple gestation in ART is to transfer one embryo. The primary objective of this study is to assess the evolution in the proportion of single embryo transfers and the multiple pregnancy rate in our Oocyte Donation programme. As a secondary objective the efficacy of selective single embryo transfer (SET) is verified, following the application of embryo number- and quality-related criteria for the purpose of recommendation.

Material and methods: Retrospective analysis of the results between 2004 and 2014 and prospective analysis of cumulative pregnancy, live birth and multiple pregnancy rates between December 2012 and October 2014, following SET in patients with ≥ 5 cleaved embryos, ≥ 2 of which are good-quality embryos.

Results: Single embryo transfer increased from 2.6% (2004) to 43.1% (2014), with a decrease in the twin pregnancy rate from 32.5% (2004) to 22.5% (2014). The application of embryo criteria led to the recommendation of SET in 48.13% of the cycles (500/1038) of which 59.4% were performed (297/500). Pregnancy and live birth rates were significantly lower in the SET group than in the DET (double embryo transfer) group. However, cumulative (fresh + frozen and thawed transfer) pregnancy and live birth rates were similar (SET: 73.1% and 55.9 vs DET: 70% and 50.2%; $P > .05$, respectively), with a higher cumulative multiple pregnancy rate in DET (SET: 8.8% vs DET: 34.5%; $P < .05$).

Discussion: The progressive increase in the proportion of single embryo transfer becomes more noticeable when the SET criteria are followed, leading to a considerable, albeit still insufficient, decline in the multiple gestation rate. The cumulative results obtained contribute to the gradual degree of acceptance and safety of single embryo transfer and endorse its performance in good-prognosis patients.

© 2016 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) han mejorado tanto en aspectos clínicos como biológicos. La evolución de la técnica ha permitido que en el laboratorio se pueda llevar a cabo una mejor selección de los embriones a transferir, lo que ha supuesto un aumento en las tasas de implantación, y como consecuencia un incremento de la tasa de gestación múltiple al transferir más de un embrión. Diversos estudios han demostrado que dichas gestaciones presentan un mayor riesgo obstétrico y perinatal (Vázquez et al., 2010; Geisler et al., 2014; Clua et al., 2016).

Con el fin de disminuir la tasa de gestación múltiple se ha observado un interés internacional en reducir el número de embriones a transferir en los ciclos de TRA. En las conclusiones de la reunión de consenso de la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) sobre riesgos y complicaciones en TRA se estableció que el objetivo

esencial de las mismas debería ser el nacimiento de un único niño sano (Land y Evers, 2003). La gestación múltiple debería ser considerada una complicación, no debiendo superar el 10% y considerándose inaceptable una tasa de gestación múltiple $> 25\%$ (ESHRE Campus 2000). Además, se estableció que se debería recomendar la transferencia embrionaria selectiva de un embrión (TES-1) a pacientes ≤ 36 años que se hallaran en el primer o segundo ciclo de FIV, y siempre que dispusieran de embriones de buena calidad. En la misma línea las recomendaciones publicadas por la *American Society of Reproductive Medicine and Society of Assisted Reproduction Technology* (ASRM/SART) se sumaron a la europea de transferir un único embrión en pacientes de buen pronóstico (ASRM, 2006).

Con respecto a los ciclos de DO, tanto las recomendaciones de la ASRM (ASRM, 2013), las de la Sociedad Canadiense (Joint SOGC-CFAS) (Min et al., 2010), como las de la *Human Fertilisation and Embryology Authority* (Harbottle

et al., 2015) aconsejan que debe considerarse la edad de la donante para decidir el número de embriones a transferir. De esta forma, en los ciclos de DO en que la donante tenga < 35 años y se disponga de embriones de buena calidad se debería aconsejar la transferencia de un único embrión.

Las recomendaciones publicadas por el Grupo de Interés de Salud Embrionaria de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), en el 2013, aconsejan fomentar la TES-1 cuando la paciente se halle en su ciclo 1.º o 2.º y/o disponga de embriones de buena calidad (<http://sefertilidad.net/docs/grupos/salud/reunionGrupos.pdf>).

Los estudios realizados hasta el momento demuestran que el único factor asociado a la gestación múltiple en receptoras de ovocitos es la calidad embrionaria. Al transferir 2 embriones de óptima calidad el riesgo de gestación múltiple se duplica (Clua et al., 2010). Diversos estudios describen una eficacia similar entre la TES-1 y la transferencia selectiva de 2 embriones (TES-2), evitándose con la TES-1 tasas de gestación múltiple elevadas, y por tanto reduciendo el riesgo asociado a dichas gestaciones (Söderström-Anttila et al., 2003; Söderström-Anttila y Vilska, 2007; Clua et al., 2012; Clua et al., 2015). Además estos estudios han permitido establecer criterios de número y calidad de los embriones para aconsejar la TES-1.

El primer objetivo de este estudio es valorar la evolución del porcentaje de transferencia de un embrión y su traducción en los resultados obtenidos de gestación múltiple durante el período 2004-2014. El segundo objetivo es analizar la eficacia de la transferencia selectiva de un embrión tras la implementación de criterios embriológicos (período 2012-2014) para la toma de decisiones del número de embriones a transferir.

Material y métodos

Período de enero de 2004 a noviembre de 2012

Se recomendó la transferencia de un único embrión, selectiva o no, por indicación médica (antecedentes ginecológicos de miomectomías o malformaciones uterinas, antecedentes médicos generales: hipertensión, diabetes, síndrome de Turner, etc.) o por deseo de la paciente, sin aplicar criterios establecidos de edad ni embriológicos.

Período de diciembre de 2012 a octubre de 2014

Se aconsejó TES-1 si las receptoras cumplían como criterios: disponer de ≥ 5 embriones evolutivos en el día 3 de desarrollo embrionario, de los cuales ≥ 2 debían ser embriones óptimos (Clua et al., 2015). Además se recomendó la transferencia de un embrión, selectiva o no, por criterios médicos y/o de deseo de la paciente, y se incorporó el criterio edad, aconsejando transferencia de un embrión a las pacientes de ≥ 45 años.

La transferencia de 2 embriones, selectiva o no, fue recomendada en casos de fallos repetidos de ciclos de DO.

Diseño del estudio

Para analizar la evolución de la transferencia de un único embrión en el período 2004-2014 se evaluó de forma retrospectiva el porcentaje anual de pacientes que incorporaron

dicha práctica, así como las tasas de embarazo, embarazo múltiple y la media de embriones transferidos.

La eficacia de la TES-1 tras la implementación de criterios embriológicos se comprobó mediante un estudio prospectivo analítico de los ciclos de recepción realizados en el período transcurrido entre diciembre de 2012 a octubre de 2014. Se compararon los ciclos en que las pacientes aceptaron el consejo de transferir un embrión (TES-1) con aquellos en que decidieron la transferencia de 2 embriones (TES-2). Las variables principales analizadas fueron: tasa de gestación y gestación múltiple, tasa de nacido vivo, así como sus respectivas tasas acumuladas a fecha 31 de diciembre de 2015. Para dicho cálculo se consideró el primer embarazo o el primer nacido vivo (según variable analizada) obtenido mediante la transferencia de embriones en fresco o de los subsecuentes embriones criopreservados, procedentes de ovocitos de un mismo ciclo de DO.

Donantes y receptoras

El procedimiento aplicado en donantes y receptoras incluidas en este período consistió en la aceptación como donantes de las candidatas que cumplieran los requisitos clínicos y legales, requeridos por la ley española de técnicas de reproducción asistida (TRA) (Real Decreto-Ley 9/2014). La donación tuvo carácter anónimo y la edad de las donantes estuvo comprendida entre 18 y 35 años, tal y como establece la Ley 14/2006.

El cribado de las candidatas se llevó a cabo tal y como se describe en Martínez et al. (2008), incorporando las modificaciones establecidas en el RD-Ley 9/2014. Se incorporó el test genético de portador de enfermedades autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X (test qCarrier®) basado en la técnica *Next Generation Sequencing*, que permite detectar 240 enfermedades genéticas.

Las donantes se sometieron a una estimulación ovárica controlada, para ello se aplicó el tratamiento con antagonistas de la GnRH, 0,25 mg de Ganirelix, (Orgalutran, MSD, Madrid, España), combinado con dosis diarias de 150-200 IU de hormona foliculoestimulante recombinante (FSHr) (Puregon, MSD, Madrid, España) (Barri et al., 2014). Para la determinación del diámetro folicular se realizaron controles ecográficos diarios y se llevó a cabo la descarga folicular, mediante la administración de 0,2 mg de triptorelina (Decapeptyl® Ipsen Pharma, Barcelona, España), al observar un mínimo de 3 folículos con un diámetro de ≥ 20 mm. La recuperación de los ovocitos se hizo 36 h después de la descarga ovulatoria, por vía transvaginal y bajo sedación con propofol.

Las receptoras tenían edades comprendidas entre 18 y 50 años. La preparación endometrial se basó en un tratamiento hormonal sustitutivo, tal y como describen Martínez et al. (2008).

La asignación de donante a receptora se realizó respetando la máxima similitud fenotípica e inmunológica, tal y como determina la legislación española sobre TRA (Ley 14/2006). Además, se evaluó la idoneidad genética evitando la asignación en el caso de que la pareja de la receptora y la donante fueran portadores de las mismas enfermedades genéticas recesivas. Las donantes portadoras de mutaciones ligadas al cromosoma X fueron descartadas del programa, tras asesoramiento genético para su futuro reproductivo.

Los ovocitos frescos fueron inseminados mediante FIV convencional o ICSI, dependiendo de la calidad seminal. En el caso de ovocitos vitrificados fueron previamente desvitrificados tal y como se describe en Solé et al. (2013) e inseminados mediante ICSI.

Para la selección embrionaria se aplicó la puntuación descrita previamente en Clua et al. (2015), los embriones fueron clasificados como evolutivos cuando presentaban el día 3 de desarrollo embrionario una puntuación entre 6 y 10 y se clasificaron como óptimos cuando la puntuación era de 8, 9 y 10.

La transferencia de los embriones se realizó en el día 3 de desarrollo embrionario, mediante ecografía vaginal ecoguiada (Coroleu et al., 2000). Los embriones sobrantes fueron criopreservados el mismo día de la transferencia mediante la técnica de vitrificación, utilizando el sistema Cryotop descrito por Kuwayama et al. (2005).

En los ciclos posteriores de criotransferencia la preparación endometrial se realizó siguiendo el mismo protocolo que en los ciclos en fresco (Martínez et al., 2006) y en este caso se aplicó mayoritariamente la transferencia de 2 embriones.

Se consideró embarazo clínico cuando a las 6 semanas de amenorrea se observó, mediante control ecográfico, saco gestacional con latido cardíaco.

Análisis estadístico

Las tasas de embarazo y de embarazo múltiple fueron analizadas con la prueba Chi-cuadrado. Para las variables cuantitativas se aplicó el test «t» de Student.

Las tasas acumuladas fueron analizadas mediante el test de supervivencia de Kaplan-Meier. La comparación entre ambas estrategias se realizó con la prueba LogRank (Mantel-Cox).

El tiempo de seguimiento para las tasas acumuladas fue el transcurrido entre el día de la transferencia embrionaria en fresco y el día de la transferencia embrionaria con la que se consiguió la primera gestación (tasa acumulada de embarazo) o el primer nacido vivo (tasa acumulada de nacido vivo). En caso de gestación tras la transferencia embrionaria en fresco, el tiempo fue considerado como cero. Las pacientes en las que no fue posible la transferencia de embriones criopreservados fueron censuradas a fecha a 31 de diciembre de 2015.

Todas las pruebas fueron bilaterales, con un nivel de significación estadística de $\alpha = 0,05$. Los análisis se llevaron a cabo mediante el programa IBM® SPSS® Statistics 21.0 (Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

La evolución de los criterios de transferencia embrionaria en nuestro programa, desde el año 2004 hasta el año 2014 (fig. 1 y tabla 1) muestra cómo inicialmente el porcentaje de transferencia de un único embrión era de un 2,6% (5/192), pasando a un 9,6% (44/462) el año 2010. A partir de este momento se observa un incremento que, en el año 2012, alcanza un valor del 24% (134/560) y que asciende hasta un 43,1% (263/612) en el año 2014.

Al analizar la evolución de los resultados obtenidos en el mismo período (fig. 2 y tabla 1) se observa cómo durante el

Tabla 1 Resultados de los ciclos de recepción de ovocitos correspondientes al período 2004-2014

Año	Edad	Núm. ciclos	Porcentaje transfer. un embrión	Porcentaje transfer. 2 embriones	Porcentaje transfer. 3 embriones	Media embriones transferidos	Porcentaje Embarazo múltiple	Porcentaje embarazo/ transferencia*	Porcentaje nacido vivo/ transferencia*
2004	40,9	191	2,6	93,2	4,2	2	32,1	56,1 [49,0-63,2]	42,1 [35,1-49,1]
2005	40,8	227	2,8	90,8	6,4	2	30,5	52,2 [45,7-58,7]	40,5 [34,1-46,9]
2006	41,4	212	1,9	94,4	3,7	1,9	35,7	55,7 [49,0-62,3]	48,1 [41,4-54,8]
2007	41,5	226	4,9	91,6	3,5	2	30	57,7 [51,3-64,2]	45,5 [39,1-52,1]
2008	41,7	340	5,4	91	3,6	2	39,3	53 [47,6-58,3]	40 [34,8-45,2]
2009	42	494	5,2	92,3	2,5	1,9	26,5	53,7 [46,8-56,1]	42,9 [38,6-47,4]
2010	41,7	462	9,6	87,7	2,7	1,9	29,6	49,1 [44,5-53,7]	37,4 [33,0-41,9]
2011	41,8	532	17,9	80,2	1,9	1,8	31,5	55,1 [50,8-59,3]	42 [37,8-46,2]
2012	42,0	560	24	74,6	1,5	1,7	23,5	51,9 [47,8-56,2]	40,7 [36,6-44,8]
2013	41,5	625	37,8	61,7	0,5	1,6	25,6	47,7 [43,8-51,7]	35 [31,2-38,8]
2014	41,8	612	43,1	56,6	0,3	1,5	22,5	47,2 [43,4-51,4]	35 [31,0-38,7]

* IC 95% [Límite superior-límite inferior]

Tabla 2 Características y resultados correspondientes a los grupos de pacientes a quienes se aplicó TES-1 y TES-2, en el período de diciembre de 2012 a octubre de 2014, tras implementación de criterios embriológicos para aconsejar TES-1

N.º ciclos	TES-1 (297)	TES-2 (203)
Media de edad receptora	42,8 ± 4,9	42,6 ± 5,2
N.º ciclos previos*	0,1 ± 0,5	0,4 ± 0,03
Media de ovocitos inseminados	9,7 ± 2,9	9,2 ± 2,9
Media ovocitos fecundados*	7,9 ± 2,7	7,2 ± 2,5
Media embriones evolutivos*	5,7 ± 2,3	5,0 ± 2,0
Calidad embriones transferidos*	9,1 ± 0,8	8,2 ± 1,6
Tasa de embarazo/transfer*	42,4% (126)	56,2% (114)
Tasa de embarazo gemelar*	0,8% (1)	36% (41)
Tasa abortos	21,4% (27/126)	21,1% (24/114)
Tasa de nacido vivo*	31,0% (92/297)	40,4% (82/203)
Tasa acumulada de embarazo	73,1% (217/297)	70% (142/203)
Tasa acumulada de embarazo gemelar*	8,8% (19/217)	34,5% (49/142)
Tasa acumulada de nacido vivo	55,9% (166/297)	50,2% (102/203)

Los valores son media ± DS o porcentaje (n/total). Las tasas acumuladas se calcularon con fecha 31 de diciembre de 2015.

* $p < 0,05$ para TES-1 vs TES-2.

período de tiempo comprendido entre los años 2004-2010, la media de embriones transferidos se hallaba entre 1,9 y 2, con una tasa de gestación alrededor del 50% y una tasa de gestación múltiple superior al 30%, alcanzado un máximo de 39% en el año 2008. En 2014 la media de embriones transferidos fue de 1,5, y la tasa de gestación múltiple del 22,5%. La tasa de gestación se mantiene por encima del 50% hasta el año 2012, y en los 2 últimos años es de un 47,7% (IC 95%: 43,8-51,7%) y de un 47,2% (IC 95%: 43,4-51,4%) (fig. 2 y tabla 1).

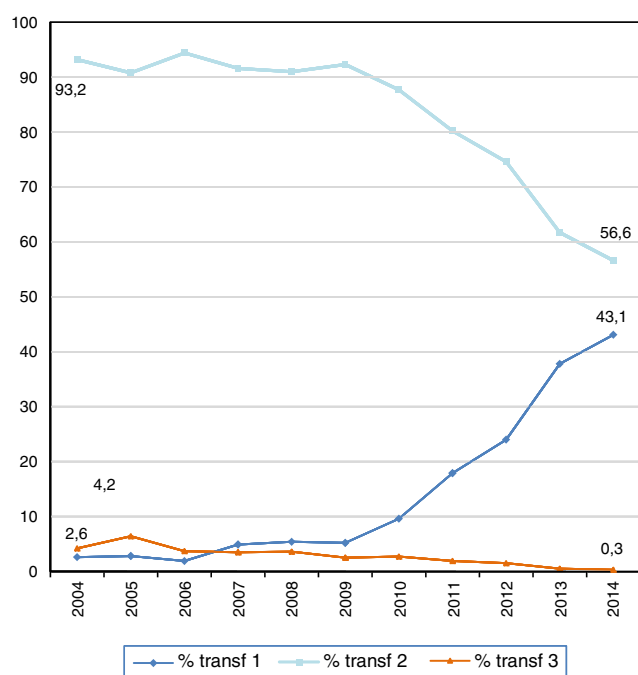
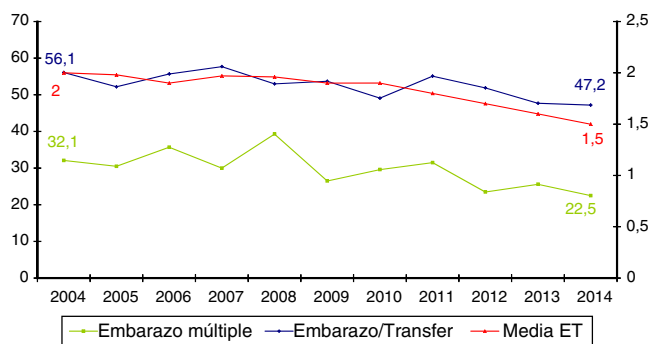
La aplicación de los criterios embriológicos para aconsejar TES-1 en el período de diciembre de 2012 a octubre de 2014 supuso que de un total de 1.038 ciclos se recomendará

TES-1 en un total de 500 ciclos (48,2%), de los cuales se realizó en 297 ciclos (59,4%), mientras que en los restantes 203 (40,6%) se llevó a cabo TES-2.

Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas en el número de ciclos previos, en la media de ovocitos fecundados, media de embriones evolutivos y calidad de los embriones transferidos (tabla 2).

Aunque se observaron diferencias estadísticamente significativas entre TES-1 y TES-2 en las tasas de embarazo (TES1: 42,4% vs TES-2: 56,2%) y nacido vivo (TES-1: 31,0% vs TES-2: 40,4%) del ciclo en fresco, las tasas acumuladas fueron similares entre ambas estrategias. Así se halló una tasa acumulada de embarazo para TES-1 de 73,1% y de 70% para TES-2 y una tasa acumulada de nacido vivo para TES-1 de 55,9% y de 50,2% para TES-2. Por lo que respecta a la tasa de gestación múltiple y a la tasa acumulada de gestación múltiple, fueron superiores en el grupo de TES-2, alcanzando la tasa acumulada de gestación múltiple un valor de 33,6% para el grupo de TES-2 vs un 8,8% para TES-1 ($p < 0,05$) (tabla 2).

Finalmente, aunque las tasas de embarazo en el ciclo en fresco fueron superiores en TES-2, las tasas acumuladas se igualaron a TES-1 al cabo de 10 meses ($p > 0,05$) y las tasas

**Figura 1** Evolución del número de embriones transferidos durante el período 2004-2014.**Figura 2** Evolución de las tasas de embarazo y embarazo múltiple y media de embriones transferidos. Período 2004-2014.

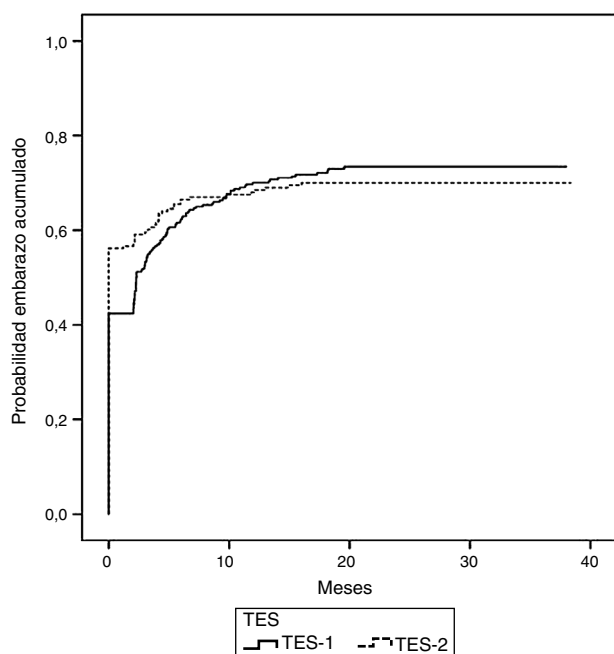


Figura 3 Tasa de embarazo acumulada.

Curva de Kaplan-Meier para las tasas acumuladas de embarazo de TES-1 y TES-2 considerando el tiempo necesario para conseguir el embarazo clínico. Log rank test sin diferencias estadísticamente significativas.

acumuladas de nacido vivo en un tiempo inferior ($p > 0,05$) (fig. 3).

Discusión

De nuestros resultados se concluye que el porcentaje de transferencia de un único embrión ha ido incrementándose a partir del año 2010, y de forma más pronunciada a partir de diciembre de 2012 al establecer criterios, no solo médicos, sino también de edad y embriológicos, para recomendar la transferencia de un embrión. La aplicación de estos criterios ha supuesto un mayor grado de seguridad en nuestro programa al reducirse la tasa de gestación gemelar hasta un 22,5% en el año 2014. Además, los resultados del estudio han permitido verificar la eficacia de la TES-1 al alcanzar las mismas tasas acumuladas de gestación y nacido vivo que con la TES-2 (fig. 4).

La tendencia del incremento en la transferencia de un único embrión también se manifiesta en los datos publicados por el registro de la SEF de 2013 (https://www.registrosef.com/public/docs/sef2013_IAFIV.pdf) que presentaba en el año 2010 un porcentaje de transferencia de un embrión de un 10,4%, parecido al de nuestro centro (9,6%), y que alcanzaba en 2013 un 21,7%, siendo en el mismo año del 37,8% en nuestro centro.

La evolución de los resultados muestra una disminución sostenida de la media de embriones transferidos, con una disminución paralela de la tasa de gestación múltiple y con una ligera disminución de la tasa de gestación sin relevancia clínica.

El valor hallado para la tasa de gestación en los años 2013 y 2014 (47,7% y 47,2%, respectivamente) continúa siendo

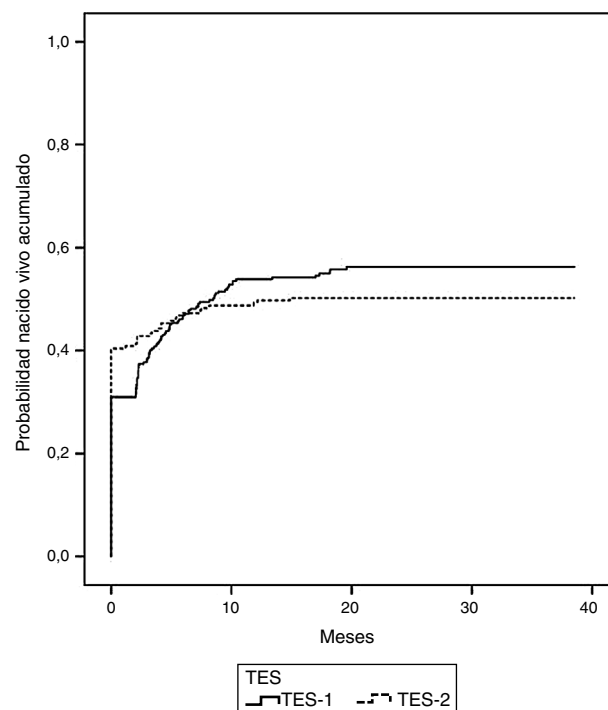


Figura 4 Tasa de nacido vivo acumulada.

Curva de Kaplan-Meier para las tasas acumuladas de nacido vivo de TES-1 y TES-2 considerando el tiempo necesario hasta conseguir el nacido vivo. Log rank test sin diferencias estadísticamente significativas.

acorde con el publicado en otros grupos que, con un porcentaje de transferencia de un único embrión del 60% y del 77,3% hallan tasas del 46% y del 43,2%, respectivamente (Söderström-Anttila et al., 2003; Söderström-Anttila y Vilska, 2007).

Un requisito básico para poder recomendar TES-1 es asegurar que las tasas acumuladas son similares, para ello es indispensable disponer de un buen programa de criopreservación de embriones que garantice el éxito de los ciclos de congelación-descongelación de estos (Gerris et al., 2003; Tiitinen et al., 2001). En este sentido, a pesar de que la tasa de gestación de la transferencia en fresco es superior en el grupo de pacientes de TES-2, los resultados acumulados de tasa de embarazo hallados tras la implementación de los criterios embriológicos establecidos son parecidos a los publicados en estudios previos (Clua et al., 2010: TES-1 82,8% y TES-2 77,2% y Clua et al., 2015a,b: TES-1: 73,5 vs TES-2: 77,4%).

Al no tratarse de un estudio aleatorizado existen diferencias entre TES-1 y TES-2 en algunas de las variables. Sin embargo, las pacientes de ambos grupos cumplen los criterios de número y calidad embrionaria establecidos para recomendar TES-1, por lo que se considera que dichas diferencias son clínicamente irrelevantes.

La aplicación de criterios de selección de pacientes a quien aconsejar TES-1 pretende garantizar una mayor seguridad en el programa, basada en minimizar la tasa de gestación múltiple sin que la tasa de embarazo se vea comprometida. Los datos de este estudio son relevantes para asegurar que los criterios implementados son útiles en la

práctica clínica habitual. Aun así, la tasa de múltiples todavía es elevada, e indica que probablemente los criterios han sido establecidos con demasiada prudencia, y deberían ajustarse todavía más para incrementar el número de pacientes a quienes aconsejar la transferencia de un embrión.

Diversos estudios plantean la posibilidad de transferir un único embrión en estadio de blastocisto (Schoolcraft y Gardner, 2000). La literatura describe una mayor tasa de implantación en este estadio de desarrollo embrionario, puesto que permite, por un lado, seleccionar el embrión con mayor capacidad de desarrollarse y, además, proporciona una mejor sincronización entre el embrión y el endometrio. Sin embargo, esta práctica todavía tiene ciertos inconvenientes, entre los que destacan: la posibilidad de que la paciente se quede sin transferencia (Glujovsky et al., 2012), un mayor riesgo de embarazo gemelar monocigótico, con las complicaciones obstétricas y perinatales que comporta (Chang et al., 2009; Vitthala et al., 2009; Luke et al., 2014), así como también un mayor riesgo de desórdenes epigenéticos (Källén et al., 2010).

Todavía se observa reticencia, en una gran parte de pacientes, a aceptar la transferencia de un embrión. En nuestro estudio aceptaron la recomendación de TES-1 solo el 48%; las causas podrían estar relacionadas con la no percepción del riesgo, motivos económicos, el deseo de conseguir el embarazo, así como también en algunos casos el deseo de gemelos (Blennborn et al., 2005; De Lacey et al., 2007; Newton et al., 2007; Van Peperstraten et al., 2008). Además, aunque los resultados acumulados de embarazo son similares, el resultado no llega en el mismo tiempo y con el mismo número de ciclos. Es necesario un trabajo de educación por parte de los profesionales, a la vez que una política sanitaria que favorezca el cambio de estrategia, tal y como ya se ha producido anteriormente en países como Bélgica (Van Landuyt et al., 2006; Ombelet et al., 2005).

Para concluir podemos decir que el porcentaje de transferencia de un único embrión ha tenido un aumento progresivo en el tiempo, con una considerable pero todavía insuficiente reducción de la tasa de gestación múltiple. Además, la eficacia de la transferencia selectiva de un embrión acredita que, en receptoras de buen pronóstico, debe ser la práctica recomendada.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado bajo los auspicios de la Cátedra de Investigación en Obstetricia y Ginecología del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción del Hospital Universitario Quirón Dexeus, adscrito a la Universidad Autónoma de Barcelona.

Agradecemos al Dr. Joan Blanco Rodríguez la lectura crítica del manuscrito.

Bibliografía

- Barri, P.N., Coroleu, B., Clua, E., Tur, R., Boada, M., Rodríguez, I., 2014. Investigations into implantation failure in oocyte-donation recipients. *Reproductive BioMedicine Online* 28, 99–105, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.012>
- Blennborn, M., Nilsson, S., Hillervik, C., Hellberg, D., 2005. The couple's decision-making in IVF: one or two embryos at transfer? *Human Reproduction* 20, 1292–1297, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh785>
- Chang, H.J., Lee, J.R., Jee, B.C., Suh, C.S., Kim, S.H., 2009. Impact of blastocyst transfer on offspring sex ratio and the monozygotic twinning rate: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 91, 2381–2390, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.066>
- Clua, E., Meler, E., Rodríguez, D., Coroleu, B., Rodríguez, I., Martínez, F., et al., 2016. Obstetric and perinatal complications in an oocyte donation programme. Is it time to limit the number of embryos to transfer? *Gynecological Endocrinology*, 1–5, <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1111330>
- Clua, E., Tur, R., Coroleu, B., Boada, M., Barri, P.N., Veiga, A., 2010. Analysis of factors associated with multiple pregnancy in an oocyte donation programme. *Reproductive BioMedicine Online* 21, 694–699, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.06.023>
- Clua, E., Tur, R., Coroleu, B., Boada, M., Rodríguez, I., Barri, P.N., et al., 2012. Elective single-embryo transfer in oocyte donation programmes: Should it be the rule? *Reproductive BioMedicine Online* 25, 642–648, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.09.008>
- Clua, E., Tur, R., Coroleu, B., Rodríguez, I., Boada, M., Gomez, M.J., et al., 2015. Is it justified to transfer two embryos in oocyte donation? A pilot randomized clinical trial. *Reproductive BioMedicine Online* 31, 154–161, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.04.013>
- Coroleu, B., Carreras, O., Veiga, A., Martell, A., Martínez, F., Belil, I., et al., 2000. Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 15, 616–620.
- De Lacey, S., Davies, M., Homan, G., Briggs, N., Norman, R.J., 2007. Factors and perceptions that influence women's decisions to have a single embryo transferred. *Reproductive BioMedicine Online* 15, 526–531.
- Geisler, M.E., O'Mahony, A., Meaney, S., Waterstone, J.J., O'Donoghue, K., 2014. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 181, 78–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.07.033>
- Gerris, J., de Neubourg, D., de Sutter, P., Van Royen, E., Mangelschots, K., Vercruyssen, M., 2003. Cryopreservation as a tool to reduce multiple birth. *Reproductive BioMedicine Online* 7, 286–294.
- Glujovsky, D., Blake, D., Farquhar, C., Bardach, A., 2012. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in

- assisted reproductive technology. *Cochrane Database Systematic Review* 7, CD002118, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002118.pub4>
- Harbottle, S., Hughes, C., Cutting, R., Roberts, S., 2015. Elective single embryo transfer: An update to UK best practice guidelines elective single embryo transfer: An update to UK Best. *Human Fertility*, 7273, <http://dx.doi.org/10.3109/14647273.2015.1083144>
- Källén, B., Finnström, O., Lindam, A., Nilsson, E., Nygren, K.-G., Olausson, P.O., 2010. Blastocyst versus cleavage stage transfer in in vitro fertilization: differences in neonatal outcome? *Fertility and Sterility* 94, 1680–1683, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.027>
- Kuwayama, M., Vajta, G., Kato, O., Leibo, S.P., 2005. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reproductive BioMedicine Online* 11, 300–308.
- Land, J.A., Evers, J.L.H., 2003. Risks and complications in assisted reproduction techniques: Report of an ESHRE consensus meeting. *Human Reproduction* 18, 455–457, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg081>
- Luke, B., Brown, M.B., Wantman, E., Stern, J.E., 2014. Factors associated with monozygosity in assisted reproductive technology pregnancies and the risk of recurrence using linked cycles. *Fertility and Sterility* 101, 683–689, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.034>
- Martínez, F., Boada, M., Coroleu, B., Clua, E., Parera, N., Rodríguez, I., Barri, P.N., 2006. A prospective trial comparing oocyte donor ovarian response and recipient pregnancy rates between suppression with gonadotrophin-releasing hormone agonist (GnRHa) alone and dual suppression with a contraceptive vaginal ring and GnRH. *Human Reproduction* 21, 2121–2125.
- Martínez, F., Clua, E., Parera, N., Rodríguez, I., Boada, M., Coroleu, B., 2008. Prospective, randomized, comparative study of leuprorelin + human menopausal gonadotropins versus ganirelix + recombinant follicle-stimulating hormone in oocyte donors and pregnancy rates among the corresponding recipients. *Gynecological Endocrinology* 24, 188–193, <http://dx.doi.org/10.1080/09513590801893331>
- Min, J.K., Hughes, E., Young, D., Gysler, M., Hemmings, R., Cheung, A.P., et al., 2010. Elective single embryo transfer following in vitro fertilization. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 32, 363–377.
- Newton, C.R., McBride, J., Feyles, V., Tekpetey, F., Power, S., 2007. Factors affecting patients' attitudes toward single- and multiple-embryo transfer. *Fertility and Sterility* 87, 269–278, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.06.043>
- 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, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmh048>
- Schoolcraft, W.B., Gardner, D.K., 2000. Blastocyst culture and transfer increases the efficiency of oocyte donation. *Fertility and Sterility* 74, 482–486.
- Söderström-Anttila, V., Vilska, S., 2007. Five years of single embryo transfer with anonymous and non-anonymous oocyte donation. *Reprod Biomed Online* 15, 428–433, [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60369-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60369-0)
- Söderström-Anttila, V., Vilska, S., Mäkinen, S., Foudila, T., Suikkari, A.M., 2003. Elective single embryo transfer yields good delivery rates in oocyte donation. *Human Reproduction* 18, 1858–1863, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg384>
- Solé, M., Santaló, J., Boada, M., Clua, E., Rodríguez, I., Martínez, F., et al., 2013. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. *Hum Reprod* 28, 2087–2092, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det242>
- Tiitinen, A., Halttunen, M., Härkki, P., Vuoristo, P., Hyden-Granskog, C., 2001. Elective single embryo transfer: The value of cryopreservation. *Hum Reprod* 16, 1140–1144.
- Van Landuyt, L., Verheyen, G., Tournaye, H., Camus, M., Devroey, P., Van Steirteghem, A., 2006. New Belgian embryo transfer policy leads to sharp decrease in multiple pregnancy rate. *Reproductive BioMedicine Online* 13, 765–771.
- Van Peperstraten, A.M., Kreuwel, I.A.M., Hermens, R.P.M.G., Nelen, W.L.D.M., Van Dop, P.A., Grol, R.P.T.M., et al., 2008. Determinants of the choice for single or double embryo transfer in twin prone couples. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87, 226–231, <http://dx.doi.org/10.1080/00016340701855670>
- Vázquez, A., Tur, R., Martínez, F., Mateo, L., Coroleu, B., Comas, C., Barri, P.N., 2010. Influencia de la edad y de las técnicas de reproducción asistida en nuestros resultados obstétricos y perinatales. *Prog Obs Ginecol* 53, 391–398.
- Vitthala, S., Gelbaya, T.A., Brison, D.R., Fitzgerald, C.T., Nardo, L.G., 2009. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 15, 45–55, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmn045>