



Universidad de Oviedo

MÁSTER UNIVERSITARIO EN BIOLOGÍA Y TECNOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN

Transferencia de embrión único dentro del programa
de Fecundación In vitro de la Unidad de
Reproducción Asistida del Hospital Universitario
Central de Asturias

Trabajo Fin de Máster presentado por:

Hayvi Rosanna González Castro

Tutora:

Lourdes Sánchez Castro

Junio 2016.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente gracias a Dios y la Virgen, por ser mis guías y darme cada día las fuerzas para seguir adelante y lograr esta meta.

Agradezco en especial a mi tutora la Dra. Lourdes Sánchez, por cada enseñanza y palabra de aliento, por estar disponible a pesar de sus muchas responsabilidades y ser un ejemplo e inspiración como profesional.

Gracias a todo el personal de la Unidad de Reproducción del HUCA, por abrirme sus puertas y hacerme sentir bien, mostrando una sonrisa en todo momento.

Al Dr. Tino González por toda su ayuda, en especial con los estudios estadísticos.

Gracias a todos mis compañeros de clases y profesores del master, por hacerme sentir a gusto, aun estando tan lejos de mi hogar, en especial a Mariate y Helena por brindarme su amistad.

Gracias a Anibal, porque siempre has sido mi apoyo en todo.

Y en especial agradezco a mi mamá, por todo el amor y comprensión a lo largo de toda esta travesía, las palabras nunca serán suficientes.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	7
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
A. Estimulación ovárica.....	8
B. Procedimientos de laboratorio.....	8
a. Recuperación de los ovocitos.....	8
b. Análisis de las muestras seminales.....	9
c. Fertilización de los ovocitos.....	9
d. Valoración de la fecundación.....	10
e. Valoración de la calidad embrionaria y transferencia.....	10
f. Valoración de la gestación.....	10
C. Definición de las variables.....	11
D. Estadística.....	12
4. RESULTADOS.....	13
5. DISCUSIÓN.....	16
6. CONCLUSIONES.....	19
7. REFERENCIAS.....	20

1. INTRODUCCIÓN

La infertilidad, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) está reconocida como una enfermedad que afecta al sistema reproductivo e impide el embarazo clínico después de 12 meses de relaciones no protegidas (1), en países desarrollados afecta al 15% de la población, traducido a que una de cada cuatro parejas en edad reproductiva con deseos de gestación tiene dificultades para concebir (2). Se sabe que las causas de la esterilidad son numerosas y diversas, y si bien la mayoría piensa que gran parte de ésta es debida a causas femeninas, hoy en día los estudios indican que el 30% de los casos son de origen masculino, otro 30% debido a factores femeninos, un 20% de origen mixto y por último un 20% que es de origen desconocido, denominado esterilidad sin causa aparente (3, 4).

En Europa, la tasa de fertilidad ha decaído en un valor por debajo del requerido para mantener el tamaño poblacional, en términos numéricos se habla de un promedio de 1,58 nacimientos por mujer en contraste de 2,1 nacimientos por mujer que son indispensables para evitar problemas demográficos, que conducen a problemas de índole social y económico. En la última estadística publicada por la Unión Europea, España se situaba entre los países menos fecundos, con una tasa de 1,32 hijos por mujer, sin embargo, ha sido el único país de este grupo que en la actualidad ha aumentado su tasa por encima de la media europea (5, 6).

En España se estima que casi un 15% de las parejas en edad reproductiva tienen problemas de esterilidad y existen cerca de un millón de parejas demandantes de asistencia reproductiva (6). En el 2013 se contabilizaron en el país casi 79.000 ciclos de reproducción asistida (7), situándolo entre los países europeos con mayor número de ciclos realizados (6).

Se ha estudiado mucho sobre los orígenes de la esterilidad tanto en el hombre como en la mujer. Las causas más comunes de la infertilidad en el hombre suelen ser la edad debido a los efectos que ésta tiene sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN por sus siglas en español) de los espermatozoides, antecedentes de traumatismos e infecciones en el área genital, presencia de varicocele, anomalías congénitas, enfermedades hereditarias y por último hábitos tóxicos como el uso de drogas o la ingesta de alcohol (8). Por otro lado los factores femeninos incluyen principalmente la

edad de la mujer, alteraciones a nivel tubárico, uterino y cervical, anomalías genéticas, el uso de fármacos y la acción de sustancias químicas (3).

Se sabe que la edad es un factor determinante en la fertilidad femenina, a partir de los 30 años de edad empieza a disminuir significativamente la capacidad reproductora debido a cambios en la función ovárica, ya sea por disminución del número de los folículos o de la calidad ovocitaria, lo que finalmente conlleva a la pérdida total de la fertilidad a una edad media de 42 años de edad. Aunque estos mecanismos de descenso aún no están totalmente comprendidos, se sabe que cada mujer recibe una dotación de folículos en el periodo fetal; durante el cuarto mes de desarrollo los ovarios contienen aproximadamente de 6 a 7 millones de ovogonias, que son las células precursoras de los ovocitos, pero al nacer solo permanecen 1 o 2 millones, de éstos al momento de la menarquia solo existen alrededor de 300.000 a 400.000 y por ultimo cuando llega el momento de la menopausia han disminuido a un número por debajo de 1.000 (9). (Figura 1)

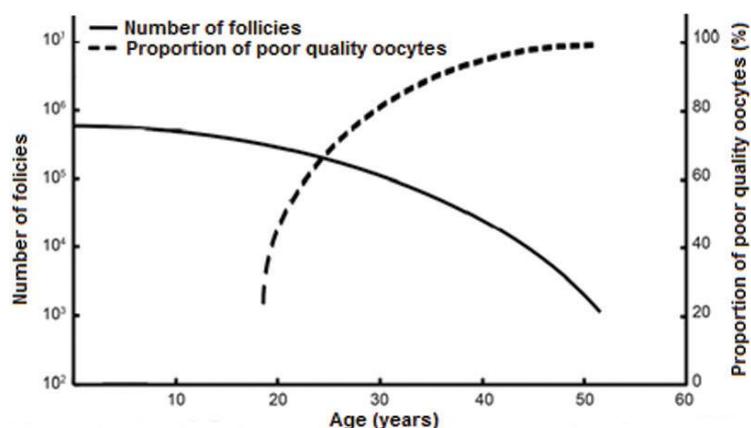


Figura 1: Grafico representativo donde se explica el descenso folicular y el incremento de ovocitos de mala calidad a través de los años de la mujer, junto a su ciclos reproductivos.

Figura obtenida a partir de Amanvermez R y Tosun M. (10)

Por lo tanto, la probabilidad de conseguir un embarazo espontáneo y natural depende fundamentalmente de la reserva ovárica funcional de una mujer, que en la mayoría de los casos va ligado a la edad cronológica de ésta (10).

Las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), están definidas por la OMS como todos aquellos procedimientos o tratamientos que impliquen la manipulación de los

gametos tanto femeninos como masculinos con el objetivo de alcanzar un embarazo, mediante cualquier procedimiento que involucre la fecundación extracorpórea y posterior transferencia a la mujer, como también la criopreservación y donación de ovocitos y embriones (1).

Dentro de las complicaciones descritas para las TRA, el embarazo múltiple es un riesgo no deseable. A nivel europeo casi un 21% de los embarazos derivados de estas técnicas son gemelares, en España aproximadamente el 72% de las transferencias que se realizan son de dos embriones, esto representa casi tres cuartos del total de las transferencias embrionarias, dejando la posibilidad de desarrollar complicaciones que aumentan al ser un embarazo gemelar (7, 11).

Se entiende por embarazo múltiple a la gestación de más de un feto dentro del útero. Se consideran que son de alto riesgo debido al aumento de las complicaciones materno-fetales, en comparación con los embarazos simples (12). Conducen a un aumento de la morbilidad materna y la mortalidad, así como también a complicaciones perinatales (13). Una de las principales incidencias en la madre es el aumento de la tensión arterial o preeclampsia, siendo alrededor de 2,4 veces mayor en gemelares, también el desarrollo de la colestasis intrahepática y diabetes gestacional (14), especialmente los embarazos gemelares concebidos in vitro presentan mayores tasas de riesgos (15, 16).

Por otro lado, no sólo las madres son vulnerables a desarrollar enfermedades durante el transcurso del embarazo, la tasa de morbilidad y mortalidad perinatal aumenta, los fetos presentan ruptura temprana de membranas y restricción del crecimiento (17), además los gemelos concebidos mediante TRA con frecuencia son partos prematuros y presentan un menor peso medio al nacer en comparación con los gemelos concebidos de forma espontánea (18).

Estos hechos descritos anteriormente apoyan la necesidad de aumentar el uso de la transferencia de un embrión único (por sus siglas en inglés SET) después de una fecundación in vitro (17).

La transferencia de embrión único o SET, se define como la práctica de transferir un único embrión fresco en mujeres seleccionadas con buen pronóstico, estas son (19):

- Mujeres de 35 años o menos.

- Mujeres en su primer o segundo ciclo de fecundación in vitro.
- Parejas con al menos 2 embriones de buena calidad disponibles para la transferencia.

Por otro lado, en mujeres de 36 a 37 años, la transferencia única debe ser considerada en pacientes de buen pronóstico con buena calidad embriones, en particular cuando hay blastocistos disponibles para transferir. Además la transferencia de embrión única debe ser realizada en las mujeres con contraindicaciones médicas u obstétricas al embarazo de gemelos (18).

Recientemente, varios estudios han informado de la eficacia de la SET, que produce una excelente tasa de embarazo y reduce drásticamente el porcentaje de embarazos de gemelos (21, 22). Además al considerar tanto la atención médica directa y los costos sociales, cabe señalar que el nacimiento vivo después de SET en las pacientes con pronóstico favorable es significativamente menos costoso que la transferencia de doble embrión (DET por sus siglas en inglés). Por lo tanto, desde una perspectiva de coste-efectividad, la SET está indicada en pacientes de buen pronóstico (19).

Existen estudios que asocian la SET con reducciones de tasas de nacimientos vivos en comparación con DET, incluso en pacientes de buen pronóstico (19, 20). Sin embargo, hay ensayos que concluyen que dos ciclos con SET son igualmente eficaces como un ciclo con DET (23), además se sugiere que en mujeres de más edad (entre 40 y 44 años) con un buen pronóstico, una política de SET se puede aplicar con tasas de embarazo clínicos acumulativos y tasas de nacidos vivos aceptables (24, 25).

Por otro lado, algunos investigadores afirman que los resultados de la selección de cultivo de blastocisto muestran una mejora, pues se eligen luego de la activación del genoma embrionario; además los embriones con anomalías genéticas tienen dificultad en el desarrollo en la etapa de blastocisto durante el cultivo prolongado, así que en teoría solo llegan a esta etapa embriones libres de enfermedades de origen genético (26).

Los riesgos de la hipertensión maternal, diabetes gestacional y el aumento de la preeclampsia en embarazos múltiples aumentan simultáneamente con la edad materna, en base en esto se debe reducir al mínimo problemas adicionales maternos y neonatales, por lo que los embarazos gemelares en mujeres mayores de 40 años deben ser evitados (24). Recientemente la transferencia de embrión único en mujeres de edad avanzada con

criterios de buen pronóstico se ha estudiado debido a lo anteriormente expuesto (24, 25, 27); un estudio realizado en el Centro Médico de la Universidad de Stanford ha obtenido resultados prometedores, estos datos preliminares sirven como estímulo para pacientes y centros que consideren como opción la aplicación de SET en poblaciones mayores en las unidades de reproducción (27).

Las buenas tasas de embarazo publicados por los programas de donación de ovocitos (debido a la buena calidad de éstos por proceder de mujeres jóvenes y sanas) conjuntamente con la transferencia de embrión única (28), los hacen una alternativa recomendada para ser llevado a cabo en mujeres de edad avanzada, evitando así las complicaciones obstétricas descritas anteriormente y logrando altas tasas de embarazo.

En España a partir del año 2003 se prohíben las trasferencias de más de tres embriones, por lo tanto a partir de ese año las trasferencias embrionarias dobles empiezan a aumentar de manera drástica. En el año 2013, según la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) el porcentaje de trasferencias de dos embriones es de aproximadamente 72%, y las transferencias únicas son de aproximadamente un 22% (7) (Figura 2).

Los embarazos múltiples por FIV/ICSI según la SEF alcanzan cifras de aproximadamente un 22%, por Inseminación Artificial Conyugal (IAC) de 11,6% y por Inseminación Artificial con semen de Donante (IAD) de 11,5% (7).

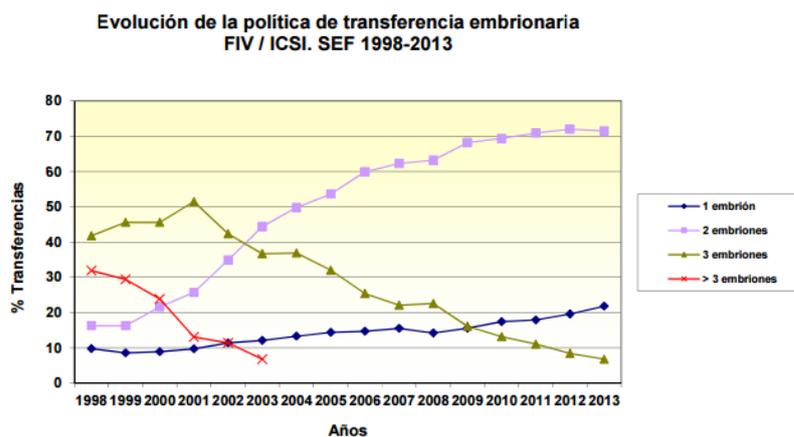


Figura 2: Grafico representativo donde se evidencia la evolución a través de los años de las transferencias embrionarias en España por FIV/ICSI.

Figura obtenida a partir de la Sociedad Española de Fertilidad (7).

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, y siguiendo las recomendaciones de las sociedades europeas y española de fertilidad, en la Unidad de Reproducción Asistida del HUCA, se propuso intentar reducir el nº de embarazos gemelares, sin que se viera afectada la tasa global de embarazo. Para ello analizaron los datos previos en donde la mayoría de las transferencias eran de dos embriones, si los hubiera disponibles, se comprobó que el grupo que con más probabilidad de embarazo y de riesgo gemelar, eran pacientes de menores de 36 años con buena calidad embrionaria. Se estableció entonces un programa de transferencia de embrión único, de acuerdo a los datos propios y a los publicados por otros autores en la bibliografía, en un grupo seleccionado de pacientes que se describe a continuación:

- Pacientes <36 años.
- Con embriones de calidad A o B para la transferencia.

La transferencia de embrión único no es obligada. Se propone a todas las pacientes que cumplan los criterios, es la pareja en última instancia la que decide poner 1 o 2 embriones.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: La transferencia de embrión único en un grupo seleccionado de pacientes, es igual de eficaz que la transferencia de dos embriones en el resto de pacientes sin seleccionar que acuden a tratamiento.

Para ello nos hemos planteado los siguientes objetivos:

1. Comparar las tasas de embarazo entre el grupo de pacientes seleccionado para transferencia de embrión único con el grupo de pacientes de la misma edad que han transferido 2 embriones.
2. Comparar las tasas de embarazo entre el grupo de pacientes seleccionado para transferencia de embrión único con el grupo de pacientes que siendo mayores de 35 años, deciden transferir un único embrión.
3. Comparar las tasas de embarazo entre el grupo de pacientes seleccionado para transferencia de embrión único con la tasa global de embarazo del resto de pacientes.
4. Ver si el nº de niños en casa difiere entre los tres grupos:
 - a. Pacientes menores de 36 años que transfieren 1 sólo embrión.
 - b. Pacientes menores de 36 años que transfieren 2 embriones.
 - c. Pacientes mayores de 35 años que transfieren 1 solo embrión
 - d. Pacientes mayores de 35 que transfieren 2 embriones

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron los datos de 396 ciclos de parejas que acudieron al programa de Fecundación In vitro de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo entre septiembre del 2014 y marzo de 2016.

Se realizaron 338 ciclos con transferencia, de los cuales 50 cumplían los criterios establecidos para la transferencia de embrión único.

A. Estimulación ovárica:

El tratamiento para la estimulación ovárica de las pacientes se realizó con el objetivo de obtener una súper ovulación de los dos ovarios. Para ello se hizo uso de gonadotrofinas (FSH y LH urinarias o recombinantes), se estableció una dosis según la edad de la paciente, Índice de Masa Corporal y tratamientos previos (entre 150-300 UI). Es muy importante mantener controlada la ovulación en estos ciclos, para eso se hizo un frenado con LH endógena (con antagonista de la GnRH). Previamente para la programación de los ciclos, las pacientes tomaron anticonceptivos al menos 15 días antes de comenzar el estímulo. Se le realizó tres veces el control ecográfico. El último día de control ecográfico se le pidió una analítica de estradiol y de progesterona, y dependiendo de los niveles de ésta se le indicó la ovulación con una dosis de hCG, 36 horas después la paciente acude a la punción folicular.

B. Procedimientos de laboratorio:

a. Recuperación de los ovocitos:

Se realiza en quirófano, bajo sedación anestésica a la paciente. Por medio de un transductor vaginal que se introduce a través de la vagina (para así visualizar los folículos estimulados y poder ser guiados hasta ellos), se aspiró el líquido folicular mediante una aguja de aspiración adaptada al transductor y este líquido se vertió en tubos calefactados a 37 °C, que se trasladaron rápidamente al laboratorio adjunto. Se vierten en placas de Petri, donde se observó a través de una lupa binocular

estereoscópica y se aspiraron los ovocitos junto con su cumulo de células de la granulosa, se lavaron con medio Gamete y luego se pasaron a una placa de 35 mm con medio de fertilización, donde se guardaron en la incubadora (a 37 °C y 6% de CO₂) por un espacio de tiempo de aproximadamente 2-3 horas, para que se aclimaten al cultivo in vitro.

b. Análisis de las muestras seminales:

Una vez tomada la muestra, se realizaron sus determinaciones en fresco: Se anotó el volumen de la muestra, medida con una pipeta; luego se recogieron 10 µl de la muestra de semen y se transfirió a una cámara de Makler, observándose la muestra en un microscopio óptico a 20x de aumento, y se anotó la concentración espermática por ml, los móviles (junto su categoría de movimiento, es decir, A, B, C o D) y los inmóviles.

Las muestras de semen se capacitaron mediante la técnica del Swim-up, técnica de elección para muestras destinadas a FIV/ICSI.

Se dividió cada muestra de semen en dos tubos y se le agregó medio Gamete en proporción 1:1, luego se procedió a centrifugar durante 10 minutos a 1800 rpm. Se descartó el sobrenadante con cuidado de no remover el pellet de células, se colocaron ambos tubos a 45° y con mucho cuidado se agregó 300 µl de medio Gamete, dejándolos incubando durante 45 minutos a 1 hora a 37 °C. Finalmente se recuperó el sobrenadante y se valoró en la cámara Makler la concentración y la motilidad espermática de la muestra capacitada.

c. Fertilización de los ovocitos:

Tras esperar aproximadamente 2-3 horas de incubación los ovocitos que fueron destinados para FIV clásica se inseminaron en una placa con 800 µl de medio donde se agregaron los espermatozoides, se calculó una concentración de 200.000 espermatozoides móviles progresivos por pocillo. Finalmente se dejaron en la incubadora durante 17 a 20 horas para su fecundación.

Los ovocitos destinados a ICSI fueron desnudados de sus células de la granulosa de forma química con la ayuda de hialuronidasa, 80IU/ml, y mecánica con movimientos delicados pero firmes a través de un capilar de 140µ. Una vez desnudados, los ovocitos

en metafase II (identificados mediante la presencia del corpúsculo polar), fueron microinyectados e incubados.

d. Valoración de la fecundación:

Transcurridas 17-20 horas tras la inseminación en la incubadora, se valoró la fecundación de los ovocitos. Cuando se empleó FIV convencional, los ovocitos se denudaron antes de ver la fertilización. Se observan en los cigotos resultantes de ambas técnicas la presencia de dos pronúcleos y la extrusión del segundo corpúsculo polar. Los ovocitos con fertilización no diploide y degenerados fueron separados, y los embriones fueron incubados nuevamente en medio de cultivo de división.

e. Valoración de la calidad embrionaria y transferencia:

Se valoraron los parámetros morfológicos de los embriones en día 2 y 3 de evolución. Se evaluó el ritmo de división, así como también el número y apariencia de las células embrionarias, presencia o no de fragmentación y vacuolas, visualización de núcleos y grado de compactación. De esta manera se clasificó de acuerdo a las categorías definidas por la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (por sus siglas ASEBIR).

A las mujeres menores de 36 años que cumplieran con los criterios definidos anteriormente, se les propuso la transferencia de un único embrión cuando había embriones sobrantes para criopreservar. La transferencia se hizo guiada por medio de un ecógrafo, se introdujo un catéter por vía vaginal, y se depositó el embrión en el tercio superior del útero de la mujer.

f. Valoración de la gestación:

Trascurridas 2 semanas desde la transferencia si no hay menstruación, la paciente se realizó un test de embarazo (hCG) en orina con una tira reactiva para verificar si el embarazo bioquímico dio positivo. Independientemente del test, la paciente informa por teléfono del resultado del tratamiento. Posteriormente acude con cita a la consulta. En caso de test de embarazo positivo, el embarazo clínico se confirma con la presencia de saco y control ecográfico de latido fetal.

C. Definición de las variables:

- a. Edad de la paciente el día de la punción.
- b. Numero de ciclos.
- c. Número de pacientes candidatas: número de pacientes menores de 36 años.
- d. Número de embriones transferidos: número de embriones por transferencia embrionaria.
- e. Número de SET: número de transferencias de embrión único.
- f. Número de DET: número de transferencias de dos embriones.
- g. Número de SET en pacientes menores de 36 años: número de transferencias en pacientes <36 años que se les transfirió un solo embrión.
- h. Número de SET en pacientes de mayores de 35 años: número de transferencias en pacientes >35 años que se les transfirió un solo embrión.
- i. Número de DET en pacientes menores de 36 años: número de transferencias de dos embriones en pacientes <36 años.
- j. Número de DET en pacientes de mayores de 35 años: número de transferencias de dos embriones en pacientes >35 años.
- k. % de embarazos: $\text{número de embarazos total} \times 100 / \text{número de transferencias}$.
- l. % de embarazos SET <36 años: $\text{número de embarazos SET <36 años} \times 100 / \text{número de transferencias}$.
- m. % de embarazo SET >35 años: $\text{número de embarazos SET >35 años} \times 100 / \text{número de transferencias}$.
- n. % de embarazos DET <36 años: $\text{número de embarazos DET <36 años} \times 100 / \text{número de transferencias}$.
- o. % de embarazo DET >35 años: $\text{número de embarazos DET >35 años} \times 100 / \text{número de transferencias}$.
- p. Número de aborto en pacientes menores de 36 años que transfirieron 1 solo embrión.
- q. Número de aborto en pacientes menores de 36 años que transfirieron 2 embriones.
- r. Número de aborto en pacientes mayores de 35 años que transfirieron 1 solo embrión.

- s. Número de aborto en pacientes mayores de 35 años que transfirieron 2 embriones.
- t. Número de niño en casa.
- u. Número de niño en casa en pacientes menores de 36 años que transfirieron 1 sólo embrión.
- v. Número de niño en casa en pacientes menores de 36 años que transfirieron 2 embriones.
- w. Número de niño en casa en pacientes mayores de 35 años que transfirieron 1 solo embrión.
- x. Número de niño en casa en pacientes mayores de 35 que transfirieron 2 embriones.

D. Estadística:

La comparación estadística de los datos se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando $\rho < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Estudio comparativo en la población de mujeres según edad con el número de embriones transferidos.

Al comparar la edad de las pacientes con el nº de embriones transferidos, no se observan diferencias significativas, aunque en ambos grupos de edad, un mayor porcentaje, eligen transferir dos embriones (Tabla 2).

Edad de la paciente	Número de embriones		Total
	1 embrión	2 embriones	
<36 años	50 (31,1%)	111 (68,9%)	161 (100,0%)
>35 años	56 (31,6%)	121 (68,4%)	177 (100%)

Tabla 1. Comparación de la edad de la paciente y el número de embriones transferidos.

Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
,013 ^a	1	,908

Tabla 2. Tabla Chi-Cuadrado de Pearson correspondiente a la edad de la paciente y número de embriones transferidos.

4.2. Estudio comparativo de la tasa de embarazo en la población de mujeres según edad y número de embriones transferidos.

Cuando se compararon las tasas de embarazo en pacientes en función de la edad de la paciente y el nº de embriones transferidos, tampoco se observan diferencias significativas. Aunque las pacientes menores de 36 años que transfieren dos embriones tienen una mayor tasa de embarazo, esta no llega a ser significativa.

Edad de la paciente	Número de embarazos		Total
	1 embrión	2 embriones	
<36 años	9 (19,1%)	38 (80,9%)	47 (100%)
>35 años	9 (25,7%)	26 (74,3%)	35 (100%)

Tabla 3. Comparación del número de embarazos con respecto a la edad de la paciente y el número de embriones transferidos.

Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
,505 ^a	1	,477

Tabla 4. Tabla Chi-Cuadrado de Pearson correspondiente al número de embarazos con respecto a la edad de la paciente y número de embriones transferidos.

4.3 Estudio comparativo de la tasa de abortos en la población de mujeres según la edad y número de embriones transferidos.

Al analizar la tasa de abortos no se observa diferencias significativas entre el nº de embriones transferidos y la edad de las pacientes. No hay ningún aborto en los 9 embarazos de las pacientes menores de 36 años que transfieren un embrión.

Edad de la paciente	Número de abortos		Total
	1 embrión	2 embriones	
<36 años	0 (0%)	6 (100%)	6 (100,0%)
>35 años	1 (11,1%)	8 (88,9%)	9 (100%)

Tabla 5. Comparación del número de abortos con respecto a la edad de la paciente y el número de embriones transferidos.

Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
,714 ^a	1	,398

Tabla 6. Tabla Chi-Cuadrado de Pearson correspondiente a los abortos con respecto a la edad de la paciente y número de embriones transferidos.

4.4 Estudio comparativo de la tasa de niño nacido vivo en casa en la población de mujeres según edad y número de embriones transferidos.

La comparación de número de niño en casa con respecto a la edad de la paciente y al número de embriones transferidos tampoco da significancia estadística aunque nuevamente el grupo de mujeres menores de 36 años que transfiere dos embriones es el presenta mayor tasa de niño nacido vivo en casa. (Tabla 6).

Edad de la paciente	Número de niño en casa		Total
	1 embrión	2 embriones	
<36 años	3 (16, 7%)	15 (83,3%)	18 (100,0%)
>35 años	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9 (100%)

Tabla 7. Comparación del número de niño en casa en función de la edad de la paciente y el número de embriones transferidos.

Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
,123 ^a	1	,726

Tabla 8. Tabla Chi-Cuadrado de Pearson correspondiente al número de niño en casa en función de la edad de la paciente y número de embriones transferidos.

5. DISCUSIÓN

Se sabe que en las gestaciones múltiples, hay riesgos aumentados tanto para la madre como para los fetos. Está descrita una mayor morbilidad materna (vinculada a mayor hipertensión por el embarazo, anemia, fenómenos tromboembólicos, sepsis asociados con rotura prematura de las membranas, y la hemorragia postparto) y aumento de la morbilidad y la mortalidad perinatal (mayor frecuencia de trabajo de parto prematuro, ruptura prematura de membranas y la restricción del crecimiento fetal) (17). Dado que la gestación múltiple es una de las complicaciones descrita para las TRA, en muchos países europeos se han establecido políticas de transferencia de embrión único (29).

Desde las sociedades científicas europea y española también hay recomendaciones que definen el SET como buena práctica clínica, y aconsejan a los centros implementar dicha práctica.

En la Unidad de Reproducción Asistida del HUCA, se plantea a finales del 2014 la posibilidad de transferir un solo embrión en pacientes con buen pronóstico. Se establece un estudio piloto en el que se persigue bajar el número de embarazos gemelares sin disminuir la tasa global de embarazo. Teniendo en cuenta la bibliografía y los resultados de la propia unidad, se establecieron los criterios que debían reunir las pacientes a las que se ofreció SET, para que no vieran mermada la posibilidad de embarazo y de llevarse un niño sano a casa.

En este trabajo analizamos los resultados preliminares, aunque el estudio aún está marcha y las conclusiones alcanzadas en este trabajo son preliminares.

Cuando analizamos el nº de embriones transferidos en función de la edad de las pacientes (tabla 1), no hay diferencias significativas entre las mayores de 36 años y las menores de 35 años. Sí cabe destacar, que hay un mayor nº de pacientes que prefieren transferir dos embriones. En este sentido, parece que no han sido demasiado eficientes a la hora de transmitir los riesgos de un posible embarazo gemelar y la paciente prefiere tener más posibilidades de conseguir embarazo, aun a riesgo de que este sea gemelar. El análisis de las causas también nos lleva a pensar que los embriólogos son los que

comentan con la pareja el nº de embriones a transferir, y es probable que no sean los profesionales indicados para señalar los riesgos de los embarazos múltiples, y quizás esta información debería darse en la consulta.

Si observamos las tasas de embarazos en las distintas poblaciones en el estudio (tabla 3), nos fijamos que no hay diferencias significativas estadísticamente, pero se ve que hay tendencia a mayor tasa de embarazo en pacientes menores de 36 años que han optado por la transferencia de dos embriones, sin embargo habría que observar las tasas de niño en casa en transferencia de uno y dos embriones. Por otro lado, llama la atención que las tasas de embarazos SET en los grupos de pacientes mayores y menores de 35 años son muy semejantes, es decir, que la edad parece no influir, en contra de lo publicado en muchos trabajos bibliográficos. Indicaría este resultado que en nuestro estudio existen otros factores, como la calidad embrionaria, que no se han tenido en cuenta y que podrían influir decisivamente en el resultado. Queda pendiente también para estudios posteriores, comparar los grupos de pacientes que transfieren 1 sólo embrión porque no disponen de más de calidad óptima, con pacientes que teniendo varios embriones de buena calidad deciden la transferencia de uno sólo, y ver si eso influye en los resultados. También destaca que no haya diferencias en las tasas de embarazo de transferencias de dos embriones, aunque el grupo de pacientes menores de 36 años muestra una mayor tasa de embarazo, esta no llega a ser significativa. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Bos-Mikich et al (30) donde consiguen buenas tasas de embarazos en la transferencia única, y se contraponen con lo dicho por Min et al (19), donde expone varios estudios que afirman que el protocolo de SET disminuye significativamente las tasas de embarazo.

En la tabla nº 5 se expone la tasa de aborto en los diferentes grupos. Cabe destacar que en el grupo de mujeres menores de 36 años con transferencia de un solo embrión no hay ningún aborto, y en mayores de 35 años solo presentan 1 aborto: aunque estadísticamente estos resultados no son significativos, se podría decir que el protocolo de SET además de disminuir la tasa de embarazo gemelares, también disminuye la tasa de abortos en comparación con el grupo de mujeres que transfirieron dos embriones. Si este resultado se confirmara, podríamos concluir que la transferencia de un solo embrión evita complicaciones no deseadas como el aborto. Por otro lado, igualaría en eficacia la transferencia de dos embriones, cuando lo que se evalúa no es el resultado

inmediato como es la tasa de embarazo, sino eficacia real del tratamiento medida como el número de niños nacidos vivos.

En consonancia con lo anteriormente expuesto analizamos el número de recién nacidos vivos en función de la edad y del número de embriones transferidos (tabla 7). Observamos que el grupo de mujeres menores de 36 años con transferencia de dos embriones es el grupo donde hay más niños nacidos. Sin embargo este dato no muestra diferencias significativas y no es concluyente con la baja casuística recogida. Necesitaríamos además tener en cuenta lo que ocurre con las pacientes que teniendo embriones de buena calidad, eligen la transferencia de un solo embrión, dejando el resto congelados. Estos últimos podrían dar lugar a embarazo y niño en casa, e igualaría en eficacia al grupo de pacientes que siendo menores de 36 años y teniendo embriones de buena calidad, eligen transferir dos embriones. Si esto fuera así cuando haya una mayor casuística recogida, nuestros resultados confirmarían lo expuesto en el estudio realizado por Chai et al (31), donde concluyen que la tasa de recién nacido vivo no se ve comprometida al implementar la política de transferir un embrión único.

6. CONCLUSIONES

- 1) En nuestro grupo de estudio, la edad no es un factor clave para decidir el número de embriones a transferir.
- 2) La transferencia de dos embriones no mejora la tasa de embarazo.
- 3) El bajo número de abortos en transferencias con un solo embrión, apoyarían el establecimiento del protocolo de transferencia de embrión único.
- 4) El número de niños nacidos vivos en casa es insuficiente para valorar la eficacia del protocolo.

7. REFERENCIAS

1. Who.int. 2016. OMS | Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). [en línea] Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2/es/ [Abril 2016].
2. Who.int. 2016. WHO | Global prevalence of infertility, infecundity and childlessness. [en línea] Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/burden/en/> [Abril 2016].
3. García L. 2012. Resultados de las técnicas de reproducción asistida en mujeres bajo respondedores según edad. Trabajo Fin de Master. Departamento de Biología Funcional. Master en Biología y Tecnología de la Reproducción. Facultad de Biología. Universidad de Oviedo. pp 40. (Multígrafo).
4. Glujovsky D. 2006. Ausencia de eficacia de las inseminaciones intrauterinas en mujeres menores de 40 años con esterilidad sin causa aparente. *Evid Actual Pract Ambul* 9(5);138. Sep - Oct. 2006.
5. Key Figures in Europe. Eurostat Yearbook. P200, 2014.
6. Matorras Weinig, R. et al (2011). Libro blanco sociosanitario. Edit Imago Concept & Image Development. Las Matas, Madrid. 1era edición. Pp 362.
7. Registro SEF 2013. 2014. [en línea] Disponible en: https://www.registrosef.com/public/docs/sef2013_IAFIV.pdf (Abril, 2016)
8. Anarte Jimeno C. 2013. Efecto de la suplementación dietética con ácido docosahexaenoico sobre la composición en ácidos grasos del esperma y su relación con la calidad seminal. Tesis Doctoral. Departamento de Medicina y Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Pediatría y Psiquiatría. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. pp 198. (Multígrafo).
9. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BS. 2009. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews*. 30 (5): 465–493.
10. Amanvermez, R. Tosun, M. (2016). An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *International Journal of Fertility & Sterility*, 9(4), p.411.

11. Andrijasevic, S., Dotlic, J., Aksam, S., Micic, J. and Terzic, M. (2014). Impact of Conception Method on Twin Pregnancy Course and Outcome. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 74(10), pp.933-939.
12. Allen, J. and Pagés, G. (1999). *Obstetricia moderna*. Venezuela: McGraw-Hill. 3ra edicion. Pp 615.
13. Fujimoto, A., Morishima, K., Harada, M., Hirata, T., Osuga, Y. and Fujii, T. (2015). Elective single-embryo transfer improves cumulative pregnancy outcome in young patients but not in women of advanced reproductive age. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(12), pp.1773-1779.
14. Pinborg, A. (2005). IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Human Reproduction Update*, 11(6), pp.575-593.
15. Ahmet Göçmen, F. (2015). Comparison of maternal and fetal outcomes of IVF and spontaneously conceived twin pregnancies: three year experience of a tertiary hospital. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, [online] 8(4), p.6272.
16. Zhang Hui-Qin, Fan Rui, Tian Guo-Hua et al. Clinical outcomes of twin pregnancies conceived by *in vitro* fertilization compared with spontaneous twin pregnancies[J]. *CJCP*, 2015, 17(1): 63-67.
17. Domingues, A., Dinis, S., Belo, A., Couto, D., Fonseca, E. and Moura, P. (2014). Impact of induced pregnancies in the obstetrical outcome of twin pregnancies. *Fertility and Sterility*, 101(1), pp.172-177.
18. McDonald, S., Han, Z., Mulla, S., Ohlsson, A., Beyene, J. and Murphy, K. (2010). Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 148(2), pp.105-113.
19. Min, J., Hughes, E., Young, D., Gysler, M., Hemmings, R., Cheung, A., Goodrow, G., Hughes, E., Min, J., Senikas, V., Chee-Man Wong, B., Young, D., Cheung, A., Sierra, S., Carranza-Mamane, B., Case, A., Dwyer, C., Graham, J., Havelock, J., Hemmings, R., Lee, F., Liu, K., Vause, T. and Chee-Man Wong, B. (2010). Elective Single Embryo Transfer Following In Vitro Fertilization. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 32(4), pp.363-377.

20. Ryan GL, Sparks AE, Sipe CS, Syrop CH, Dokras A, Van Voorhis BJ. A mandatory single blastocyst transfer policy with educational campaign in a United States IVF program reduces multiple gestation rates without sacrificing pregnancy rates. *Fertil Steril* 2007;88:354–60.
21. Grady, R., Alavi, N., Vale, R., Khandwala, M. and McDonald, S. (2012). Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 97(2), pp.324-331.e8.
22. Hayashi, M., Satoh, S., Matsuda, Y. and Nakai, A. (2015). The Effect of Single Embryo Transfer on Perinatal Outcomes in Japan. *International Journal of Medical Sciences*, 12(1), pp.57-62.
23. Lukassen HG, Braat DD, Wetzels AM, Zielhuis GA, Adang EM, Scheenjes E, et al. Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005;20:702–8.
24. Niinimäki, M., Suikkari, A., Mäkinen, S., Söderström-Anttila, V. and Martikainen, H. (2012). Elective single-embryo transfer in women aged 40-44 years. *Human Reproduction*, 28(2), pp.331-335.
25. Ubaldi, F., Capalbo, A., Colamaria, S., Ferrero, S., Maggiulli, R., Vajta, G., Sapienza, F., Cimadomo, D., Giuliani, M., Gravotta, E., Vaiarelli, A. and Rienzi, L. (2015). Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre- and post-intervention study. *Human Reproduction*, 30(9), pp.2097-2106.
26. Kang, S., Lee, S., Jeong, H., Yoon, S., Koh, M., Lim, J. and Lee, S. (2012). Clinical outcomes of elective single morula embryo transfer versus elective single blastocyst embryo transfer in IVF-ET. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 29(5), pp.423-428.
27. Davis, L., Lathi, R., Westphal, L. and Milki, A. (2008). Elective single blastocyst transfer in women older than 35. *Fertility and Sterility*, 89(1), pp.230-231.
28. Söderström-Anttila, V. (2003). Elective single embryo transfer yields good delivery rates in oocyte donation. *Human Reproduction*, 18(9), pp.1858-1863.

29. Ashrafi, M., Madani, T., Movahedi, M., Arabipoor, A., Karimian, L., Mirzaagha, E. and Chehrazi, M. (2015). Increasing The Number of Embryos Transferred from Two to Three, Does not Increase Pregnancy Rates in Good Prognosis Patients. *International Journal of Fertility & Sterility*, [online] 9(3), p.292.
30. Bos-Mikich A, Michels MS, Dutra CG, Oliveira NP, Ferreira MO, et al. (2015). The Impact of Age on Gestation and Implantation Rates and on Blastocyst Scoring, after Single and Double Embryo Transfers. *Austin J Reprod Med Infertil*. 2015;2(2): 1010.
31. Chai J, Yeung TW, Lee VC, Li RH, Lau EY, Yeung WS, et al. (2014). Live birth rate, multiple pregnancy rate, and obstetric outcomes of elective single and double embryo transfers: Hong Kong experience. *Hong Kong Med J*. 2014; 20: 102- 106.