

Prevención de la gestación múltiple desde la perspectiva de las estimulaciones ováricas en España

Prevention of multiple pregnancy from the point of view of ovarian stimulation in Spain

Juan Antonio García Velasco.

Equipo IVI Madrid.

La tasa de gestaciones múltiples se ha disparado a lo largo de los últimos años. Una de las principales causas responde al fuerte deseo de las parejas en quedarse embarazados y de aceptar los riesgos de tener embarazos gemelares o triples, que en ocasiones, se transmiten a los especialistas que les tratan. Sin embargo, a lo largo de los últimos años, los avances técnicos han contribuido al aumento de la tasa de implantación y la mejora de la terapia, de forma que los resultados han ido mejorando, lo que debe de servir para afinar al tratar con las parejas y explicar con mucho detalle cuales son los riesgos para no aumentar esta complicación.

Un ejemplo del incremento de los partos múltiples es la actividad del hospital La Paz de Madrid, que recoge embarazos del área de Madrid y áreas circundantes que carecen de unidades de neonatos. La tasa de embarazos múltiples se ha duplicado entre los años 1993 a 2001. En este periodo, la tasa de gemelos ha pasado de 1,2% a casi un 2%, lo que supone casi un aumento del 100%. Respecto a los partos triples, de un 0,08% se han triplicado hasta situarse en un 0,24%.

Sólo en 2001, en el hospital La Paz nacieron 157 gemelos y 22 trillizos, casi un 2% de todos los partos a lo largo del año.

INFRavalORACIÓN DE LAS ESTIMULACIONES OVÁRICAS

Al hablar de gestaciones múltiples, generalmente se culpabiliza a los procesos de fecundación in vitro. Sin embargo, la inducción a la ovulación, con o sin

inseminación posterior, interviene casi en un 38% de los partos triples (Reynolds et al. Pediatrics 2003) (Tabla 1). La inducción a la ovulación, que es una técnica mucho más frecuente en nuestro país que la fecundación in vitro, contribuye en un porcentaje muy importante en embarazos múltiples de alto orden.

Entre los años 1998 y 2000 se ha reflejado un descenso en la implantación de embriones en las fecundaciones in vitro de forma que se ha producido una reducción de la tasa de transferencia de 3,2 a 2,9 embriones en los Estados Unidos y de forma paralela, el porcentaje de partos múltiples ha disminuido de un 48% a 42%. En cambio en la inseminación artificial sucede todo lo contrario. En este mismo periodo de tiempo, el porcentaje de partos múltiples en mujeres sometidas a este tratamiento ha pasado del 35% a casi el 40% (Reynolds et al. Pediatrics 2003). Estos datos indican que al resto de técnicas no se les presta la

		Gemelos > triples
año 2000		
	IA -10.....	20% 38%
	FIV.....	11%
		45%

Tabla 1

Contribución de FIV e inducción /IA

misma atención que la FIV, a pesar de que el porcentaje de gestaciones múltiples es creciente.

CAUSAS DE LAS TASAS DE PARTOS MÚLTIPLES TRAS ESTIMULACIONES OVÁRICAS

Entre los motivos de la alta incidencia de partos múltiples tras estimulaciones ováricas está el hecho de que no existe una legislación al respecto en España. En el caso de la transferencia ovárica, hay países que cuentan con guías de prácticas clínicas o que se han dotado de una legislación que limita el número de embriones a transferir en casos determinados. En España, por ejemplo hay un tope legal máximo de 3 embriones desde noviembre de 2003. En cambio, respecto a la inducción a la ovulación no hay ninguna legislación. La falta de normativa legal es la principal dificultad para frenar los partos múltiples con esta técnica, pero no la única. Otro obstáculo importante consiste en que tampoco hay restricciones a sus consecuencias. Ni desde el punto de vista de la unidad o el centro que los ocasiona ni de las compañías aseguradoras. Hay países en que las aseguradoras sólo cubren la atención obstétrica hasta dos fetos, lo que convierte al paciente en responsable si toma decisiones. Además, esta circunstancia presiona al médico a asumir menos riesgos. Y a ello se suma la falta de concienciación tanto de los médicos como de las parejas, de que el embarazo múltiple es una complicación y que el embarazo múltiple de alto orden es una complicación tan seria que se debería de poner todos los medios para que desapareciera. Los pacientes asumen muchas veces riesgos por falta de información o porque ésta no se le transmite adecuadamente.

Trabajos recientes muestran la falta de concienciación por parte de las familias ante los riesgos de un embarazo múltiple. Un ejemplo es el estudio que se realizó con 40 parejas, a las que se les pasó una encuesta antes de someterse a tratamiento (Steures et al. *Human Reproduction* 2005). Se les dio a elegir entre una inseminación con estimulación, con las complicaciones que llevan aparejadas, o la posibilidad de seguir esperando un embarazo espontáneo. A la mayoría de ellas el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) les hizo cambiar de opinión, y optaron por un tratamiento expectante el primer año. Sin embargo, el peligro por embarazo múltiple no les movió apenas a cambiar de idea. La pareja no asume, o lo hace de forma parcial, que tener un múltiple es una complicación importante. Probablemente porque la información basada en la estadística no es lo suficientemente

eficaz para transmitir los riesgos adecuadamente en todos sus extremos.

MAGNITUD DEL PROBLEMA EN ESPAÑA

Datos de los distintos centros del Instituto Valenciano de Fertilidad entre 2003 y 2004 que suman casi 3.844 ciclos de inseminación artificial indican una tasa de embarazo aceptable, del 18,8%; una tasa de gemelos del 12,2% y de triples bastante elevada, del 4,4. De todos los ciclos, 1.006 fueron con banco de semen con una tasa de embarazo superior (del 29,3). En este caso, el porcentaje de gemelos fue del 14,6% y de triples del 4,9%, que es una cifra relevante. La tasa de embarazo es del 30% hasta los 37 años y superior al 20% hasta los 40 años. A partir de esta edad, el porcentaje baja notablemente, tanto con semen homólogo como de banco. A demás se observa que la pareja que lleva tiempo en tratamiento obtiene peores resultados, excepto en el caso de los tratamientos con semen de banco. Se trata de mujeres sin pareja que no han estado expuestas a espermatozoides, por lo que la espera no es tan determinante.

FACTORES DE RIESGO DE EMBARAZO MÚLTIPLE CON ESTIMULACIÓN

Un análisis de casi 10.000 ciclos observó que la tasa de gestaciones múltiples era constante cuando había entre dos y cinco folículos ováricos maduros por lo que recomendaba cancelar con más de seis con un riesgo de múltiple del 27,3% (Stone et al., *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999) (Tabla 2). El trabajo, sin embargo, dejaba de lado otros factores que intervienen en la posibilidad de que haya un embarazo múltiple como son la calidad del semen, la respuesta ovárica, clave en la inducción a la ovulación, o la edad de la gestante que contribuye especialmente en el embarazo múltiple de alto riesgo.

Otro estudio destinado a analizar los factores de riesgo de embarazo múltiple, un trabajo del Instituto Valenciano de Infertilidad comparó 55 embarazos múltiples con 177 únicos y 177 ciclos en los que no hubo embarazo (Valbuena et al. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 1996). El trabajo observó que los embarazos de más de un feto estaban asociadas a madres más jóvenes, que se encontraban en los primeros ciclos de tratamiento y que tenían una respuesta más alta tanto en su producción de estrógenos como en el número de folículos mayores de 12 milímetros.

- Tasa múltiples constante de 2 a 5 folículos
- Cancelar si ≥ 6

Folículos	% múltiples	n= 9963 ciclos
0	0	
1	2,9	
2	15,9	
3	17,1	
4	13,1	
5	5,6	
6	27,3	

Stone et al. Am J Obstet Gynecol 1999

Tabla 2

Determinants of the outcome of IU:
Analysis of 9963 consecutive cycles

Otro trabajo de un grupo español analiza en 1.010 ciclos a lo largo de tres años los factores que repercuten en la tasa de embarazo y concluyen que aumentar el número de folículos influye en la tasa de gestación (Ibérico et al., Fertility and Sterility, 2004). Este grupo obtuvo sólo un 5% de ciclos con cuatro o más folículos por encima de 15 milímetros. Contó con una tasa de gemelos discreta, del 8,6% y no registró ningún triple.

IMPORTANCIA DEL DIÁMETRO FOLICULAR

Existe otro trabajo sobre el riesgo de embarazo múltiple tras estimulación ovárica que analizó 4.062 ciclos de inseminación y que empleó como factores predictivos la edad y el número de folículos mayores de 10 milímetros (Dickey et al. Fertility and Sterility, 2005) (Tabla 3). En este caso, destaca la atención prestada al diámetro del folículo como un aspecto especialmente relevante ya que generalmente al folículo de 12 o 13 milímetros no se le presta la atención que merecen. Algunas de las conclusiones indican que si la mujer es muy joven (menos de 32 años) y tiene entre 3 y 6 folículos de más de 10 mm la tasa de triple o más es del 6% y si hay más de 7 folículos de

	3-6 fols >10mm	>7 fols
<32 años	6%	20%
32-37 años	5%	12%

Suspender hCG si >6 fols >12 mm reduce los triples un 67% en menores de 35 años

Dickey et al. Fertil Steril 2005

Tabla 3

Risk factors of HOMP after COH:
results of 4062 IUI cycles

más de 10 milímetros es de un 20%, una cifra altísima. Entre los 32 y 37 años, el porcentaje de múltiples es parecido (el 5%) si hay entre 3 y 6 folículos, pero por encima de 7 es un 12%. Los autores concluyen en que si se suspendiera la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) cuando la paciente tiene más de 6 folículos de más de 12 milímetros, se podría reducir la tasa de triples casi en un 70% en parejas jóvenes menores de 35 años, por lo que prácticamente se podría conseguir que desapareciera esta complicación.

Estos trabajos analizaron la implicación de los folículos observada de forma general, pero existe un trabajo que analizó hasta qué punto contribuye cada folículo de forma individual en la aparición de embarazos múltiples (Richmond et al. Human Reproduction 2005). Para ello se estudiaron 112 embarazos de un programa de inseminación artificial, que arrojaba una tasa de embarazos múltiples del 19,6%, de los que analizaron el diámetro medio del folículo mayor, del segundo mayor y del tercer mayor, lo que denominaron el folículo dominante primario, secundario y terciario. Detectaron que no hay embarazos múltiples si sólo hay un folículo de 14 milímetros o más, ni triples si el folículo terciario es menor de 14, es decir si hay un folículo o dos de más de 14 mm y los demás están por debajo no habrá ningún triple.

Además fijaron en un 31% la posibilidad de conseguir una implantación con un folículo de 16 milímetros y de un 8% a los de 15 milímetros. Por ello, llegaron a la conclusión de que se debería de cancelar todos los ciclos que tuviesen más de dos folículos igual o por encima de los 15 mm.

EMBARAZOS FRENTE A CICLOS

Frente a los trabajos anteriores, que se centraron en ciclos, existe otro que analizó embarazos con la vista puesta en encontrar puntos de corte para predecir las gestaciones múltiples (Tur et al. Human Reproduction 2001). Se trata de una serie muy grande de 1.878 embarazos en los que hubo un 15,6% de gemelos y un 5,7% de triples. Los autores llegaron a la conclusión de que las mujeres muy jóvenes (de 32 o menos años) con unas cifras de estradiol por encima de los 800-850 picogramos y más de tres folículos mayores de 10 milímetros serían las proclives a tener gemelos, por lo que el corte de estradiol estaría entonces en 10 mm.

Este trabajo fue posteriormente validado (Tur et al. Fertility and Sterility 2005) con un modelo prospectivo y se comprobaron estos puntos de corte previamente descritos, en 1.542 ciclos (68 ciclos se cancelaron por baja respuesta y 95 por alta respuesta).

En los pacientes con bajo riesgo de embarazo múltiple encontraron una tasa de embarazo de un 14% y solamente obtuvieron una gestación triple en 1.067 ciclos analizados. En los pacientes con alto riesgo, su tasa de embarazo fue un algo superior, del 18,3%, pero muy superior la de triples, del 6,9%, lo que le da al programa una cifra de gestación media del 15% con una tasa de triples del 2,4%. Lo intere-

sante de este trabajo, es que cuando aplican el modelo predictivo, la tasa de gestación es muy buena, del 14%, y una tasa de múltiples del 0,7% y en cambio si no hubieran tenido en cuenta este modelo predictivo la tasa de gestación sería del 15,2% con casi un 3% de triples.

Por lo tanto, se debe ser muy cuidadoso con la dosis que empleemos, tanto de FSH (folículoestimulante) como de hCG (gonadotropina coriónica humana), en función de la edad y tener en cuenta no sólo los folículos que se miden al final, de un diámetro maduro, sino los más pequeños.

Como conclusión es posible reducir los múltiples en la inducción a la ovulación y posiblemente este modelo sea más factible que el de la fecundación in vitro, donde hay muchos más parámetros a considerar. Además, la inducción a la ovulación es un sistema más sencillo de manejar y mucho más frecuente en nuestro país que las técnicas FIV. Se ha demostrado que existe una relación directa con los embarazos múltiples no solo cuando hay folículos maduros, sino con los superiores a 12 milímetros. Sin embargo, es complicado decidir cuándo cancelar el proceso porque no hay guías prácticas claras. Habría que individualizar en función de cada criterio, pero como norma, el punto de corte estaría en más de tres folículos de 15 o más milímetros.