

Resultados del programa de transferencias electivas de un embrión en URH-García del Real

Elective single embryo-transfer results in URH-García del Real

L. Rodríguez, I. Pons, C. Grande; C. Ruesta, S. Fernández-Shaw

Resumen

El objetivo de este trabajo fue establecer en nuestro centro una política de transferencias electivas de un embrión (eSET) que permitiera reducir el número de embarazos gemelares sin disminuir la probabilidad de embarazo. Desde septiembre del 2003 se ofrece transferencia de un único embrión cuando en el grupo de embriones hay al menos uno de calidad óptima en mujeres de edad menor o igual a 35 años en el 1º y 2º ciclo de FIV, y en mujeres de edad comprendida entre los 36 y los 38 años en su 1er ciclo de FIV/ICSI. Los resultados de estas transferencias son comparados con los conseguidos en parejas que, cumpliendo las mismas características, prefieren la transferencia de dos embriones (DET). Todos los ciclos de FIV/ICSI y criotransferencias incluidos en este estudio se han llevado a cabo en nuestro centro de reproducción humana, de carácter privado, a nuestras pacientes. Se analizaron en cada tipo de transferencia la tasa de embarazo, de implantación, de embarazos gemelares, de aborto y la tasa de embarazo conseguida en FIV más la conseguida con los embriones congelados del mismo ciclo. Resultados: En el grupo de las mujeres < 35 años disminuye la tasa de embarazo si se transfieren un embrión, pero se iguala a la de dos embriones cuando tenemos en cuenta las criotransferencias derivadas del mismo ciclo. En el grupo de mujeres de 36 a 38 años las tasas de embarazo de uno y de dos embriones no presentan diferencias significativas. Conclusiones: Se pueden mantener buenas tasas de embarazo transfiriendo un único embrión cuando en el grupo de embriones hay al menos uno de calidad óptima, si se cuenta con un buen programa de criopreservación, en mujeres hasta los 38 años.

Palabras clave: Transferencia electiva de un embrión. Criopreservación. FIV/ICSI.

Correspondencia: Dra. Sylvia Fernández-Shaw
URH-García del Real
C/ Ana Teresa, 30
28023 Aravaca, Madrid, España.
Correo electrónico: sfshaw@urh.es

Summary

The objective of this work was to establish in our center a policy of elective single embryo transfer (eSET) that would allow reducing the number of twin pregnancies without diminishing the pregnancy rate. From September 2003 we offered single embryo transfer to patients with several embryos where at least one them was of optimal quality. Women were 35 years or younger in their 1st or 2nd IVF cycle, or between 36 and 38 years of age in their 1st IVF cycle. The results of these embryo transfers are compared with the obtained in patients that, fulfilling the same characteristics, preferred a double embryo transfer (DET). All IVF cycles included in this study have been carried out in our center. We analyzed in each type of transfer the pregnancy rate, implantation rate, twin pregnancy rate, miscarriage rate and the pregnancy rate obtained after fresh embryo transfer plus frozen embryo transfer from the same IVF cycle. Results: In the group of women < 35 years the pregnancy rate is lower after elective single embryo transfer compared with double embryo transfer. However, pregnancy rates obtained with single embryo transfer followed by frozen embryo transfer are the same to pregnancy rates after double embryo transfer. In the group of women between 36 to 38 years of age pregnancy rates after single or double embryo transfer do not present statistically significant differences.

Conclusions: In women under 39 years of age good pregnancy rates can be maintained with elective single embryo transfer when there is at least one of optimal quality. It is necessary, however, to have a good frozen/thawed embryo programme, to offer the same cumulative pregnancy rate than with double embryo transfer.

Key words: Elective single embryo transfer. Cryopreservación. IVF/ICSI.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años las técnicas de FIV han experimentado una gran mejoría, lo que se ha traducido en una mayor tasa de implantación embrionaria. Esto implica un aumento en la tasa de embarazo por transferencia y en la tasa de embarazos múltiples. Algunos grupos opinan que estas mejoras se deben utilizar para refinar los tratamientos de FIV, de modo que la finalidad de los tratamientos de reproducción sea un niño único, sano, y a término (1, 2).

El factor que más influye en la tasa de embarazos múltiples es el número de embriones transferidos (3). Para evitar embarazos triples, muchos centros de FIV europeos aceptaron la política de transferir 2 embriones (4). Esto ha reducido la tasa de embarazos triples del 3.6% europeo y 11,9 % español en 1997 (5) al 1,3% europeo y 1% español en 2002 (6).

Actualmente, los embarazos gemelares son la complicación más importante de los tratamientos de reproducción asistida (7). En 2002, en Europa, representaron el 23,2% de los embarazos de FIV/ICSI y en España el 22,6% (6). Los embarazos gemelares están asociados a un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales como aborto, preeclampsia, hemorragia ante-partum, diabetes gestacional, cesáreas, prematuridad y discapacidad permanente en el recién nacido (8-10). La única manera de evitar un embarazo gemelar en ciclos de FIV/ICSI es transferir un úni-

co embrión. En la literatura se pueden encontrar algunos grupos que ya hacen transferencia de un embrión obteniendo tasas de embarazo semejantes a las conseguidas con la transferencia de dos embriones (3, 11, 8, 12, 13). Otros grupos encuentran diferencias en las tasas de embarazo entre la transferencia de uno o dos embriones (14, 15); y otros, se apoyan en las criotransferencias posteriores al ciclo de FIV para igualar las tasas de embarazo tras la transferencia de uno o dos embriones (15, 16).

El objetivo de este trabajo fue establecer en nuestro centro una política de transferencias electivas de un embrión (eSET) que permitiera reducir el número de embarazos gemelares sin disminuir la probabilidad de embarazo. Para determinar el grupo de pacientes a los que se ofrecería eSET, nos basamos en el estudio previo de nuestros datos (17) con el que establecimos las condiciones para la transferencia de 2 embriones en cuanto a edad y calidad embrionaria. Según este estudio, la presencia de un único embrión de óptima calidad proporciona la misma tasa de embarazo independientemente del número de embriones que se transfieren; y a pesar de que la edad reduce la probabilidad de embarazo, el riesgo de embarazo múltiple se mantiene alto ya que depende directamente de la calidad embrionaria.

Con estos datos ofrecemos, desde septiembre de 2003, transferencia electiva de un embrión a las pacientes con teniendo varios embriones al menos uno

de ellos es de calidad óptima, y además cumplen las características de uno de los dos grupos siguientes:

* Edad \geq 35 años

• 1^{er} ó 2^o ciclo de FIV/ICSI.

• Al menos un embrión óptimo el día de la transferencia.

* Edad \geq 36 y \geq 38 años.

• 1^{er} ciclo de FIV/ICSI.

• Al menos un embrión óptimo el día de la transferencia.

Los resultados son comparados con los conseguidos en parejas que cumpliendo las mismas características prefieren la transferencia de dos embriones, el óptimo y el mejor de los embriones restantes (DET).

MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos analizados en este trabajo se han obtenido de los ciclos de FIV/ICSI realizados en nuestro centro desde septiembre del 2003 a septiembre del 2006. Los tratamientos de estimulación ovárica se realizaron con gonadotropinas en pauta larga o corta, punción folicular 35 horas después de administrar HCG y apoyo de fase lútea con progesterona. Se utilizaron medios de cultivo Vitrolife serie GIII, la inseminación de los ovocitos se realizó mediante FIV o ICSI, y las transferencias embrionarias se realizaron en D+2 o D+3 según el número de embriones disponibles, la calidad embrionaria en D+2 y el número de embriones que se pretendía transferir. Se consideró embarazo la observación por ecografía de una vesícula gestacional.

La calidad embrionaria se determinó teniendo en cuenta: número de blastómeros, grado de simetría, grado de fragmentación, número de blastómeros uninucleados observados, número de blastómeros multinucleados y anomalías importantes de la zona pelúcida (ZP). Se consideró embrión óptimo en D+2 el que tiene 4 blastómeros, grado de fragmentación \leq 5%; ninguna célula multinucleada, el mayor número posible de uninucleadas, ZP sin alteraciones, aspecto citoplasmático homogéneo, sin vacuolas ni otra alteración citoplasmática significativa. Consideramos embrión óptimo en D+3 el que tiene 8 blastómeros iguales, grado de fragmentación \leq 5%, ZP sin alteraciones, aspecto citoplasmático homogéneo, sin vacuolas ni otra alteración citoplasmática significativa y que provenga de un embrión óptimo en D+2.

En este periodo de tiempo hemos realizado 280 transferencias a mujeres con edad inferior a 36 años en 1^{er} o 2^o ciclo, de las que 191 tenían al menos un embrión óptimo el día de la transferencia, y 82 trans-

ferencias a mujeres de 36 a 38 años en su primer ciclo de FIV/ICSI, de las que 56 tenían al menos un embrión óptimo. En el grupo de mujeres $<$ 35 años en 1^{er} o 2^o ciclo, 74 transferencias fueron de 1 embrión y 117 fueron de 2 embriones. En el grupo de 36 a 38 años en 1er ciclo, 20 transferencias fueron de 1 embrión y 36 fueron de 2 embriones.

Se analizaron en cada tipo de transferencia la tasa de embarazo (TE), la tasa de implantación de los embriones (TI), la tasa de embarazos gemelares (T Gem), la tasa de aborto (TA), y la tasa de embarazo conseguida en FIV más la conseguida con los embriones congelados del mismo ciclo (eSET+CT o DET+CT). Para calcular esta última variable se han tenido en cuenta sólo el primer embarazo por cada ciclo de FIV.

Las comparaciones estadísticas se hicieron aplicando los test de X^2 y la prueba t para medias de dos muestras.

RESULTADOS

La distribución de las transferencias de uno y dos embriones dentro de cada grupo de edad fue aleatoria según el deseo de cada pareja. Se compararon las frecuencias de los factores de esterilidad, la respuesta a la estimulación ovárica y los resultados del laboratorio para cada grupo de edad.

En el grupo de mujeres \leq 35 años los factores de esterilidad se distribuyen de manera semejante entre las pacientes que optan por eSET o DET, sin diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias de los mismos. En el grupo de mujeres de 36 a 38 años, sólo en el caso de los factores más frecuentes (factor masculino y factor mixto) se puede asegurar que no hay diferencias significativas entre las pacientes que hacen eSET o DET. En los demás factores el número de casos es bajo, no obstante el valor de p es $>$ 0.05 en todos los casos (tabla 1).

En cuanto a la respuesta a la estimulación ovárica (Nº folículos, Nº de MII) y al resultado en el laboratorio (Nº MII inseminados, Nº embriones, Nº embriones óptimos) las pacientes en cualquier grupo de edad, que optan por eSET o DET, no presentan diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

En la tabla 3 se muestran los resultados de las transferencias electivas de un embrión y de dos embriones en mujeres de edad \leq 35 años en el 1er o 2^o ciclo de FIV/ICSI. Las tasas de embarazo de eSET (48,6%) y DET (66,6%) presentan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.013$). Este resultado con DET se obtiene a costa de que el 41% de los em-

Tabla 1
Distribución de los factores de esterilidad

| | <35 años | | 36 a 38 años | |
|---------------|------------|------------|--------------|-----------|
| | eSET | DET | eSET | DET |
| Masculino | 25 (33,8%) | 34 (29%) | 4 (20%) | 6 (16,7%) |
| Mixto | 24 (32,4%) | 31 (26,5%) | 4 (20%) | 13 (36%) |
| E.O.D. | 8 (10,8%) | 24 (20,5%) | 7 (35%) | 5 (13,9%) |
| Tubárico | 5 (6,7%) | 8 (6,8%) | 1 (5%) | 5 (13,9%) |
| Endometriosis | 5 (6,7%) | 6 (5,1%) | 0 | 2 (5,5%) |
| Fallo ovárico | 3 (4%) | 6 (5,1%) | 1 (5%) | 3 (8,3%) |
| Otros | 4 (5,4%) | 7 (5,9%) | 3 (15%) | 2 (5,5%) |

Tabla 2
Respuesta a la estimulación y resultados de laboratorio (los números representan medias)

| | <35 años | | 36 a 38 años | |
|-----------------------------|----------|-------|--------------|------|
| | eSET | DET | eSET | DET |
| Nº folículos > 14mm | 11,70 | 10,70 | 10,90 | 9,55 |
| Nº MII | 7,50 | 6,80 | 6,60 | 6,30 |
| Nº MII inseminados | 5,70 | 5,90 | 5,60 | 5,40 |
| Nº embriones | 4,30 | 4,40 | 4,45 | 3,90 |
| Nº embriones óptimos en D+2 | 2,58 | 2,14 | 2,45 | 2,16 |

Tabla 3
Resultados de los dos tipos de transferencia en el grupo de mujeres < 35 años

| | N | TE | TI | T GEM | TA | eSET/DET + CT |
|------|-----|----------|-----------|---------|--------|---------------|
| eSET | 74 | 48,6% | 48,6% | 0% | 11% | 66,2% |
| | Ç | (36/74) | (36/74) | (0/36) | (4/36) | (49/74) |
| DET | 117 | 66,6% | 47% | 41% | 5% | 69,2% |
| | | (78/117) | (110/232) | (32/78) | (4/78) | (81/117) |

barazos conseguidos con DET fueron gemelares, mientras que en el grupo de eSET no hubo ningún embarazo gemelar (0%). Las tasas de aborto tras eSET (11%) y DET (5%) no presentan diferencias significativas ($p=0.4425$). Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de embarazo conseguidas con eSET+CT (66.2%) y DET (66.6%) ($p=0.948$), o entre eSET+CT (66,2%) y DET+CT (69,2%) ($p = 0.663$).

De las 74 eSET, en 7 casos (9,4%) no se congelaron los embriones sobrantes y por tanto no se pudieron hacer criotransferencias posteriores. En ninguno de los 7 ciclos hubo embarazo en el eSET.

En la tabla 4 se muestran los resultados de las transferencias de mujeres de edad ≥ 36 y ≤ 38 años en 1er ciclo de FIV/ICSI. Las tasas de embarazo por

transferencia en eSET (50%) y DET (63,8%) no presentan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.297$). La tasa de embarazo gemelar tras DET fue del 34,7% mientras que en el grupo eSET no hubo embarazos gemelares (0%). Las tasas de aborto tras eSET (20%) y DET (21,7%) no presentan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.725$). Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de embarazo conseguidas con eSET+CT (65%) y DET (63,8%) ($p=0.9337$), o entre eSET+CT (65%) y DET+CT (50%) ($p=0.932$).

De las 20 eSET, en 3 casos (15%) no se congelaron los embriones sobrantes. De estos casos una paciente consiguió embarazo.

La frecuencia de embarazos gemelares en DET en los dos grupos de edad no presentan diferencias signi-

Tabla 4*Resultados de los dos tipos de transferencia en el grupo de mujeres de 36 a 38 años*

| | N | TE | TI | T GEM | TA | eSET/DET + CT |
|------|---------|---------|--------|--------|---------|---------------|
| eSET | 20 | 50% | 50% | 0% | 20% | 65% |
| | (10/20) | (10/20) | (0/10) | (2/10) | (13/20) | |
| DET | 36 | 63,8% | 43% | 34,7% | 21,7% | 50% |
| | (23/36) | (31/72) | (8/23) | (5/23) | (23/36) | |

ficativas ($p = 0.590$), siendo del 41% en las mujeres ≤ 35 años y del 34,7% en las de 36 a 38 años.

CONCLUSIONES

En mujeres de 35 o menos años, cuando entre los embriones disponibles hay al menos un embrión de calidad óptima, la tasa de embarazo de eSET es inferior a la tasa de DET. Sin embargo, este incremento tiene un elevado coste en embarazos gemelares. En este grupo el 41% de los embarazos obtenidos por DET son gemelares. Este valor es muy superior al 10% recomendado por la ESHRE (ESHRE Campus Course Report, 2001). No obstante si se complementa el eSET con posteriores criotransferencias derivadas del mismo ciclo de FIV, la probabilidad de embarazo se iguala a la de DET, reduciendo el riesgo de embarazo gemelar a aquellos que se deriven de criotransferencias de 2 embriones. Por tanto, para establecer el eSET es necesario tener un buen programa de criopreservación.

En el 9,4% de los ciclos en los que se llevó a cabo un eSET no se criopreservaron embriones, debido a que los embriones no transferidos no tenían calidad suficiente para ser criopreservados. Quizás en este grupo de edad habría que incluir como condición para proponer un eSET que el día de la transferencia quede algún embrión de buena calidad para su criopreservación. No obstante, si no se cumple esta condición y se hace una transferencia de dos embriones, se debe tener en cuenta que un embrión que no tiene calidad suficiente para ser congelado no tiene forzosamente una capacidad de implantación nula, y que puede producirse un embarazo gemelar.

Según nuestros resultados, en mujeres de 36 a 38 años con al menos un embrión de óptima calidad, la transferencia de dos embriones no mejora significativamente la tasa de embarazo, y sin embargo se incrementa el riesgo de embarazo gemelar, aunque sería muy conveniente incrementar el número de casos estudiados para confirmarlos. A pesar de ser un grupo de edad que en la literatura no suele incluirse en los

programas de eSET, este grupo de transferencias analizado apunta a que estas mujeres pueden beneficiarse tanto o más que las mujeres jóvenes de estos programas, ya que no se debe olvidar que en este rango de edad los embarazos gemelares, suman los riesgos del embarazo múltiple a los de una gestante de edad avanzada.

Según nuestros resultados, en mujeres de 36 a 38 años con al menos un embrión de óptima calidad disponible, la transferencia de un embrión no disminuye la probabilidad de embarazo y se reduce el riesgo de embarazo gemelar. No obstante sería muy conveniente incrementar el número de casos de este grupo para confirmar estos resultados. A pesar de ser un grupo de edad que en la literatura no suele incluirse en los programas de eSET, este grupo de transferencias analizado apunta a que estas mujeres pueden beneficiarse tanto o más que las mujeres jóvenes de estos programas, ya que no se debe olvidar que en este rango de edad los embarazos gemelares, suman los riesgos del embarazo múltiple a los de una gestante de edad avanzada.

Se pueden mantener buenas tasas de embarazo transfiriendo un único embrión cuando en el grupo de embriones hay al menos uno de calidad óptima en mujeres de edad menor o igual a 35 años en el 1er y 2º ciclo de FIV, y en mujeres de edad comprendida entre los 36 y los 38 años en su primer ciclo de FIV/ICSI si se cuenta con un buen programa de criopreservación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ozturk O, Bhattacharya S, Templeton A.:** Avoiding multiple pregnancies in ART: evaluation and implementation of new strategies. Hum. Rep. 2001; Vol. 16 (7), pp 1319-21.
2. **ESHRE Campus Course Report.** Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. Hum. Rep. 2001; Vol 16, nº 4, pp 790-800.
3. **Bergh C.:** Single embryo transfer: a mini review. Hum. Rep. 2005; vol 20, No 2, pp 323-327.

4. **Coetsier T, Dhont M.:** Avoiding multiple pregnancies in in-vitro fertilisation: who's afraid of single embryo transfer? *Hum. Rep.* 1998; 13.
5. **Nygren KG, Nyboe A.:** Assisted reproductive technology in Europe, 1998. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Rep.* 2001; 16, n° 11.
6. **Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG.:** Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Rep.* 2006; Vol 21, No 7, pp 1680-1697.
7. **Veleda Z, Vilska S, Hyden-Granskog Ch, Tiitinen A, Tapanainen JS, Martikainen H.:** Elective single embryo transfer in women aged 36-39 years. *Hum. Rep.* 2006; Vol. 21 (8).
8. **Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S.:** Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Hum. Reprod.* 2005 ;vol 20, No 10, pp 2681-2687.
9. **Seoud MA, Toner JP, Kruthoff C, Muasher SJ.:** Outcome of twin, triplet and quadruplet in in-vitro fertilisation pregnancies: the Norfolk experience. *Fertil. Steril*, 1992; 57: 825-834.
10. **Yokohama Y, Shimizu T, Hayakawa K.:** Incidence of handicaps in multiple births and associated factors. *Acta Genet. Med Gemellol*, 1995; 44: 81-91.
11. **Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Stevens J, Schoolcraft WB.:** Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2004; Mar; 81(3).
12. **Lukassen HG, Braat DD, Wetzels AM, Zielhuis GA, Adang EM, Scheenjes E, Kremer JA.:** Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer : a randomized controlled trial." *Hum. Rep.* 2005; 20: 702-708 [epub 23 December 2004].
13. **Martikainen H, Tiitinen A, Tomas C, Tapanainen J, Orava M, Tuomivaara L, Vilska S, Hyden-Granskog C, Hovatta O.:** One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomised study. *Hum. Rep.* 2001; Rep. 16.
14. **Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Van de Meerseche M, and Valkenburg M.:** Prevention of twin pregnancy after IVF or ICSI based on strict embryo criteria: a prospective randomised clinical trial. *J. Gerris et al., Hum Reprod*, 1999; 14.
15. **Thurín A, Hillensjo T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A, Bergh C.:** Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization." *N Eng J Med*, 2004; Vol. 351 n° 23.
16. **Tiitinen A, Halttunen M, Härkki P, Vuoristo P, and Hyden-Granskog C.:** Elective single embryo transfer: the value of cryopreservation". *Hum. Reprod.* 2001; Vol 16.
17. **Fernández-Shaw S, Rodríguez Ramírez L, Grande de la Iglesia C, Pons Mallol I, Gallego Pastor E, Mayoral Figueroa M, García del Real Carvajal E.:** Prevención de embarazos triples transfiriendo al menos un embrión de muy buena calidad. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 2002; No 24 SEF de Congreso Nacional, pp 163-165.