

## Embarazo múltiple posterior a la transferencia de embrión único: serie de casos y revisión de la literatura

### Multiple pregnancies after single embryo transfer: case report and literature review

Eric Saucedo de la Llata<sup>1</sup>, María Rosa Moraga Sánchez<sup>2</sup>, Alberto Romeu Sarrió<sup>3</sup>, Jesús Julián López, Reyes<sup>4</sup>, Israel Obed Carmona Ruiz<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Director Clínica Imar

<sup>2</sup>Codirectora Clínica Imar

<sup>3</sup>Coordinador clínico Clínica Imar

<sup>4</sup>Jefe Laboratorio FIV Clínica Imar

<sup>5</sup>Coordinador científico Clínica Imar

#### RESUMEN

El embarazo gemelar es la complicación más frecuente tras técnicas de reproducción asistida (TRA). En un esfuerzo por disminuir su incidencia, cada vez más centros adoptan la medida de transferencia de embrión único. Sin embargo, a pesar de estas medidas, se ha observado que existe un riesgo elevado de duplicación embrionaria inherente a las TRA cuyo mecanismo permanece desconocido. En el presente trabajo presentamos una serie de casos y una revisión de la literatura acerca de los posibles mecanismos y teorías involucradas en dichos acontecimientos.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2017; 34: 13-17 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Palabras clave:** *Transferencia de embrión único, embarazo gemelar monocigoto, FIV dicigoto, transferencia de blastocisto único, embarazo múltiple.*

Aceptado: 5/4/17

Correspondencia: Israel Obed Carmona Ruiz

Calle Miguel Hernández, 3. 30011 Murcia, España

israel.carmona@clinicaimar.com

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: editorialmedica@editorialmedica.com

## SUMMARY

Twin pregnancy is the most frequent complication for the assisted reproduction techniques. A strategy for reducing its incidence, many IVF centres have adopted a policy of single embryo transfer. However, despite these efforts, a risk of multiple pregnancies is still present and the mechanisms for its occurrence are unknown. We present a number of cases and a literature review discussing the theories and possible mechanisms involved.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2017; 34; 13-17 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Keywords:** *Single embryo transfer, monozygotic twin pregnancy, dizygosity IVF, single blastocyst transfer, multiple pregnancy*

## INTRODUCCIÓN

El embarazo gemelar es considerado una complicación obstétrica debido a la alta incidencia de nacimiento pretérmino observada en estas pacientes que conlleva una alta morbilidad perinatal para el feto (1). La madre también tiene mayor riesgo de complicaciones como la hiperemesis, diabetes mellitus gestacional, hipertensión, anemia, hemorragia, nacimiento por cesárea y depresión postparto (2-4).

La incidencia natural del embarazo gemelar es del 1-1,5 % (5), comparada al 19,4 % de la estimada por la ESHRE para las técnicas de Reproducción Asistida (6). Cifra que se ha mantenido constante en los últimos 10 años (6).

Probablemente, la búsqueda por obtener los mejores resultados en las técnicas de reproducción asistida, ha sido el motivo por el cual muchas clínicas se resisten a disminuir el número de embriones por transferencia (6) dando lugar a que el embarazo múltiple sea la complicación más frecuente de un tratamiento de reproducción asistida (7).

Desde hace varios años se ha impulsado la política de realizar una transferencia electiva de embrión único (eSET) sobre todo en Europa del Norte, Australia y Japón (8), no obstante, el embarazo múltiple puede ocurrir aún en estos casos.

Se han publicado en la literatura 18 casos de embarazo gemelar o triple a partir de la transferencia de embrión único (SET) (9, 10). Aunque en general se considere que un embarazo gemelar posterior a una SET es monocigoto, seis de los casos enumerados corresponden a gemelos dicigotos y se cree que son el resultado de la transferencia embrionaria sumada a concepción natural (10).

Presentamos tres casos de embarazo múltiple en nuestro centro a partir de SET y una revisión de la literatura.

## OBJETIVO

Presentar una serie de casos y discutir las teorías sobre los mecanismos involucrados en la duplicación embrionaria en

casos de transferencia de embrión único.

## ÁMBITO

Centro de reproducción asistida privado en Murcia.

## DISEÑO

Presentación de serie de casos y revisión de la literatura. Para la revisión se han consultado las bases de datos: Medline, Pubmed, Pubmed Central. Se han utilizado las palabras clave: single embryo transfer; monozygotic twin pregnancy; dizygosity IVF; single blastocyst transfer; multiple pregnancy.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Mujer y varón, ambos de 34 años de edad, que acuden por infertilidad secundaria de 2 años. Mujer gesta 1 para 1, diagnóstico clínico de endometriosis manejada con anticonceptivo oral combinado y varón con diagnóstico de astenozoospermia tratado con antioxidantes.

Debido a una cuenta basal total de folículos antrales de 5 y el resultado del seminograma, se decide llevar a cabo un tratamiento de RA. La hiperestimulación ovárica controlada se realiza con FSH recombinante y menotropinas a dosis de 150 y 75 UI respectivamente. Desarrolla dos folículos (>18 mm) obteniendo tras la aspiración folicular, dos ovocitos metafase II. Se realiza ICSI, fertilizando ambos ovocitos y a día dos de desarrollo embrionario se tiene solamente un embrión de 4 células, grado 1 de fragmentación, calidad A (ASEBIR), el segundo embrión degenera. Se realiza transferencia en día 2 del desarrollo embrionario sin complicaciones. A los 14 días post-transferencia se tiene un valor de la fracción beta de hCG de 800 mU/mL y se hace diagnóstico ecográfico de embarazo gemelar 1 mes post-transferencia. Las ecografías de control prenatal confirman un

---

embarazo gemelar bicorial y biamniótico, ambos fetos sexo femenino, sanos.

## Caso 2

Mujer y varón, ambos de 33 años de edad, que acuden por infertilidad secundaria de 2 años. Mujer gesta 1 para 1, diagnóstico de endometriosis grado IV (ASRM) manejada quirúrgicamente, con recidiva y posterior tratamiento con análogos de la GnRH por espacio de 6 meses. Varón con diagnóstico de teratospermia.

La paciente se somete a un tratamiento de RA con donación de ovocitos. El protocolo de hiperestimulación ovárica controlada en donantes se realiza con menotropinas dosis total de 1500 UI. Tras la aspiración folicular, se obtienen quince ovocitos metafase II. Se realiza FIV convencional, fertilizando 12 ovocitos y a día tres de desarrollo embrionario se transfiere un embrión de 8 células, con grado 1 de fragmentación, calidad A (ASEBIR). De los 11 embriones restantes se vitrifican 8 de ellos que cumplían los requisitos según la clasificación de ASEBIR. A los 14 días post-transferencia se tiene un valor de la fracción beta de hCG de 461 y se hace diagnóstico ecográfico de embarazo gemelar 1 mes post-transferencia. Se hace diagnóstico de embarazo gemelar monocorial y biamniótico siendo ambos fetos sexo femenino. A las 32,5 semanas de gestación presenta rotura prematura de membranas realizando manejo conservador para administrar inductores de madurez pulmonar. A las 34,2 semanas de gestación, nacen dos niñas sanas por parto eutóxico y con un peso de 1990 g y de 2120 g respectivamente.

## Caso 3

Mujer de 41 años de edad y varón de 40 años que acuden con diagnóstico de falla ovárica. Se realiza procedimiento de fecundación in vitro con ovocitos de donante. Se utiliza el protocolo de estimulación habitual del centro con menotropinas 1500 UI, recuperando 7 ovocitos, sobre los que se realiza ICSI y fertilizando 4. Se transfieren 2 embriones en un día 2 del desarrollo embrionario, ambos de 4 células, grado 1 de fragmentación y calidad A (ASEBIR). A los 14 días post transferencia se obtiene una fracción beta de 700 mU/mL. En la ecografía de las 9,3 semanas se identifican 3 sacos gestacionales.

## DISCUSIÓN

El embarazo único concebido por Fertilización in Vitro se considera con riesgo aumentado de resultados perinatales adversos como lo son: el parto pretérmino, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal (11). Si consideramos además,

como se ha mencionado previamente, que el embarazo múltiple es la complicación más común de un tratamiento de fertilidad (7) y, que el embarazo gemelar también presenta resultados perinatales adversos cuando se compara a embarazo único, en términos de parto pretérmino, práctica de cesárea, prematuridad, bajo peso al nacer y defectos al nacimiento (7, 12, 13), podemos suponer que un embarazo gemelar concebido por Reproducción Asistida de alta complejidad tendrá un riesgo especial sobre el cual debemos estar alertas.

Aunque los embarazos gemelares posterior a TRA sean en su mayoría dicigóticos, se observa un incremento en los embarazos monocigóticos desde 2 hasta 12 veces más que en la población general (14-16). La importancia de esto radica en el mayor riesgo que presentan los embarazos monocigotos sobre el dicigoto (14).

En una revisión nacional en Estados Unidos de Norteamérica (EEUU), Kanter y cols. (17) observan una incidencia para gemelos monocigotos del 2,24 % (IC95 % 2,07-2,41). Al estratificar sus resultados por día de desarrollo embrionario al momento de la transferencia, encuentran que esta incidencia es más baja en embriones en etapas de clivaje (1,71 % IC95 % 1,45-1,97) que en embriones de día 5 y 6 (2,50 % IC95 % 2,28-2,73) (17). Esta proporción es algo que se observaba desde años atrás (18).

Otras observaciones interesantes de sus resultados incluyen que en transferencias de día 2 y 3, la edad materna <30 años (RR ajustado 1,68, IC95 % 1,05-2,71) y el hatching asistido (RR ajustado 2,16, IC95 % 1,53-3,06) se asociaban a un mayor riesgo de embarazo gemelar monocigoto (17). A diferencia de esto, en transferencias de día 5 y 6, la edad materna entre 35-39 años (RR ajustado 0,73, IC95 % 0,58-0,93) y la infertilidad por factor uterino (RR ajustado 0,50, IC95 % 0,28-0,90), disminuían el riesgo para embarazo monocigoto al compararlos con embarazos únicos (17).

En España es difícil obtener este tipo de estadística ya que el Registro Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad no estratifica por día de transferencia y por diagnóstico, la ocurrencia de dichos embarazos. Sin embargo, se puede observar de los resultados generales, que la incidencia de embarazo múltiple a partir de transferencia única de embrión es del 1,64 % y comprenden el 1,56 % de los nacidos vivos (19).

Aunque sigue existiendo controversia, diversos autores afirman que la manipulación de la zona pelúcida durante el hatching asistido, confiere el riesgo (especialmente en embriones en etapa de clivaje) para que ocurra un embarazo gemelar monocigoto aunque por mecanismos desconocidos (20, 21). Es de importancia resaltar que en nuestro labora-

torio no se realiza esta técnica y que tampoco ocurrió la transferencia de embriones hatched en los casos presentados.

Buscando otras posibles causas que influyan en la división y duplicación embrionaria, se ha publicado que el realizar una fertilización mediante ICSI puede aumentar la incidencia de embarazo monocigótico hasta un 20 % (18). Es de recordar que en nuestros tres casos, solo en dos se utilizó ICSI. No obstante, Schachter y cols. (22) observaron que este aumento en la incidencia era independiente de la fertilización y la micromanipulación embrionaria (FIV, 0,72 %; ICSI, 0,86 %; población general 0,42 %), hecho que fue corroborado por otros autores (23).

De esta inconsistencia en los resultados surge una teoría acerca de la estimulación ovárica: el desarrollo asincrónico entre las células adyacentes, tras la estimulación ovárica, puede producir que una proporción pequeña de ovocitos tenga la "predisposición" a dividir el cigoto después de la fertilización (24). Aunque nuestros tres casos comparten el uso de menotropinas para la estimulación ovárica, dos de ellos fueron de donación de ovocitos y no se observó o informó acerca de la presencia de un crecimiento asincrónico de los folículos durante la estimulación ovárica.

Otros mecanismos propuestos incluyen el cultivo extendido y la composición del mismo (25). Se propone que el alto contenido de glucosa en los medios de cultivo secuenciales producen altas concentraciones de radicales libres que inducirían la apoptosis resultando en rotura de la masa celular interna y por consiguiente la duplicación del embrión (18).

En general dos de nuestras pacientes coinciden en los diagnósticos de endometriosis y factor masculino alterado. Sin embargo, aunque ambas se transfirieron en etapa de clivaje (una en día 2 de desarrollo y la otra en día 3), el proceso de fertilización fue distinto en los dos casos (una FIV y otra ICSI). Es interesante resaltar que en ningún momento se ha cambiado la metodología con la que se trabaja en el laboratorio, así como los medios de cultivo o el consumible utilizado. Ambos casos se han presentado de forma puntual aunque coincidieron en un espacio de 2 meses.

Debido a las múltiples variables presentes en un procedimiento de reproducción asistida, es difícil poder determinar exactamente cual es la causa o qué es lo que nos confiere el riesgo para la duplicación embrionaria en casos de transferencia de embrión único. Son necesarios estudios con muestras más grandes y una metodología más adecuada. La falta de metaanálisis concluyentes es debido precisamente a la falta de estudios con tamaños de muestra suficiente y la baja calidad de los estudios en donde hay discrepancias incluso en los criterios para hacer el diagnóstico de embarazo gemelar monocigoto.

## CONCLUSIONES

A pesar del esfuerzo en reducir la incidencia de embarazo gemelar mediante la transferencia de embrión único, es importante notar que la duplicación embrionaria tras un procedimiento de reproducción asistida tiene un riesgo de más del doble sobre la población general.

El conocer esta incidencia es un punto importante pero sobre todo, el informar a las parejas de la posibilidad y riesgos existentes de duplicación embrionaria al realizar el consejo reproductivo.

### Financiación:

Ninguna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies.** *Obstetrics and gynecology* 2014, 123(5):1118-1132.
2. **Luke B, Brown MB:** Contemporary risks of maternal morbidity and adverse outcomes with increasing maternal age and plurality. *Fertility and sterility* 2007, 88(2):283-293.
3. **Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, VanDorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R et al:** Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. American journal of obstetrics and gynecology* 2000, 182(4):938-942.
4. **Sivan E, Maman E, Homko CJ, Lipitz S, Cohen S, Schiff E:** Impact of fetal reduction on the incidence of gestational diabetes. *Obstetrics and gynecology* 2002, 99(1):91-94.
5. **Bortolus R, Parazzini F, Chatenoud L, Benzi G, Bianchi MM, Marini A:** The epidemiology of multiple births. *Human reproduction update* 1999, 5(2):179-187.
6. **Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, de Mouzon J, Castilla JA, Erb K, Korsak V, Nyboe Andersen A, European IVFMCfESoHR et al:** Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction* 2013, 28(9):2318-2331.
7. **Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podagrosi M, Roselli D, Moscarini M:** Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2014, 174:64-69.
8. **Harbottle S, Hughes C, Cutting R, Roberts S, Brison D,** Association Of Clinical E, The British Fertility S: *Elective Single Embryo Transfer: an update to UK Best Practice Guidelines.* *Hum Fertil (Camb)* 2015, 18(3):165-183.
9. **Dessolle L, Allaoua D, Freour T, Le Vaillant C, Philippe HJ, Jean M, Barriere P:** Monozygotic triplet pregnancies after single blastocyst transfer: two cases and literature review. *Reproductive biomedicine online* 2010, 21(3):283-289.
10. **Takehara I, Takahashi T, Hara S, Matsuo K, Igarashi H, Kurachi H:** Dizygotic twin pregnancy after single embryo transfer: a case report and review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 2014, 31(4):443-446.
11. **Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard O, Vestergaard C, Forman JL, Andersen AN:** Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril* 2011, 95(3):959-963.
12. **Weghofer A, Klein K, Stammler-Safar M, Barad DH, Worda C,**

- 
- Husslein P, Gleicher N:** Severity of prematurity risk in spontaneous and in vitro fertilization twins: does conception mode serve as a risk factor? *Fertility and sterility* 2009, 92(6):2116-2118.
- 13. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G:** Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction—the Belgian project. *Human reproduction update* 2005, 11(1):3-14.
- 14. Rao A, Sairam S, Shehata H:** Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004, 18(4):557-576.
- 15. Aston KI, Peterson CM, Carrell DT:** Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction* 2008, 136(4):377-386.
- 16. Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR, Fitzgerald CT, Nardo LG:** The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009, 15(1):45-55.
- 17. Kanter JR, Boulet SL, Kawwass JF, Jamieson DJ, Kissin DM:** Trends and correlates of monozygotic twinning after single embryo transfer. *Obstet Gynecol* 2015, 125(1):111-117.
- 18. Chang HJ, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH:** Impact of blastocyst transfer on offspring sex ratio and the monozygotic twinning rate: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009, 91(6):2381-2390.
- 19. Fertilidad SED:** Registro Nacional de Actividad 2014 - Registro SEF. In.; 2014: 1-48.
- 20. Knopman J, Krey LC, Lee J, Fino ME, Novetsky AP, Noyes N:** Monozygotic twinning: an eight-year experience at a large IVF center. *Fertil Steril* 2010, 94(2):502-510.
- 21. Luke B, Brown MB, Wantman E, Stern JE:** Factors associated with monozygosity in assisted reproductive technology pregnancies and the risk of recurrence using linked cycles. *Fertil Steril* 2014, 101(3):683-689.
- 22. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R:** Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation. *Hum Reprod* 2001, 16(6):1264-1269.
- 23. Sills ES, Moomjy M, Zaninovic N, Veeck LL, McGee M, Palermo GD, Rosenwaks Z:** Human zona pellucida micromanipulation and monozygotic twinning frequency after IVF. *Hum Reprod* 2000, 15(4):890-895.
- 24. Blickstein I, Keith LG:** On the possible cause of monozygotic twinning: lessons from the 9-banded armadillo and from assisted reproduction. *Twin Res Hum Genet* 2007, 10(2):394-399.
- 25. Moayeri SE, Behr B, Lathi RB, Westphal LM, Milki AA:** Risk of monozygotic twinning with blastocyst transfer decreases over time: an 8-year experience. *Fertil Steril* 2007, 87(5):1028-1032.