

Grado en Medicina

TRABAJO FIN DE GRADO

Curso académico 2023/2024

GESTACIÓN MÚLTIPLE TRAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA: IMPORTANCIA SOCIOSANITARIA DE SU DESCENSO Y ANÁLISIS EN NUESTRO MEDIO



Universidad de Valladolid



Autor: Alejandro Mediavilla Merino

Tutor: Dra. Ana Belén Rodríguez Bújez

Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina. Grado en Medicina.

Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología,
Psiquiatría e Historia de la Ciencia.

INDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
4. RESULTADOS	7
5. DISCUSIÓN.....	11
5.1. GESTACIÓN MÚLTIPLE TRAS TRA.....	11
5.1.1. IMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN MÚLTIPLE EN LA SALUD MATERNA Y MORBIMORTALIDAD NEONATAL	12
5.1.2. IMPLICACIONES SOCIOECONÓMICAS DE LA GESTACIÓN MÚLTIPLE	13
5.2. ESTRATEGIAS EN LA REDUCCIÓN DE LA GESTACIÓN MÚLTIPLE TRAS FIV	15
5.2.1. TRANSFERENCIA EMBRIONARIA ÚNICA	15
5.2.2. POLÍTICAS PÚBLICAS.....	19
5.2.3. LA eSET EN ESPAÑA	20
5.3. ESTRATEGIAS EN LA REDUCCIÓN DE LA GESTACIÓN MÚLTIPLE TRAS INSEMINACIÓN ARTIFICIAL.....	23
6. CONCLUSIONES.....	24
7. BIBLIOGRAFÍA	25
ANEXOS.....	28

RESUMEN

En las últimas décadas se ha producido un aumento de las **técnicas de reproducción humana asistida (TRA)** como tratamiento en muchos de los casos en los que las personas no logran su deseo reproductivo por sí mismas. A pesar de la evolución y el desarrollo de nuevos avances que hacen de las TRA unas técnicas cada vez más seguras, éstas no están exentas de desarrollar complicaciones, siendo una de las más frecuentes el desarrollo de una gestación múltiple.

La **gestación múltiple** supone un aumento en el riesgo de complicaciones tanto en la madre como en el feto con respecto a la gestación única. Esto no solo eleva la tasa de morbilidad materna y neonatal, sino que también implica un mayor coste para el sistema nacional de salud, tanto en relación con la atención sanitaria que requieren estas complicaciones, como en las prestaciones sociales que necesitan para su familia que, inevitablemente, es más numerosa.

Con el objetivo de disminuir la tasa de gestación múltiple que conlleva el uso de las TRA, se han desarrollado una serie de estrategias que permiten llevar a cabo estas técnicas con mayor seguridad y con una tasa de éxito superior. Entre ellas destaca la realización de una **transferencia embrionaria única electiva o elective single embryo transfer (eSET)**, en la que se transfiere un preembrión por transferencia en cada ciclo de fecundación in vitro (FIV).

A pesar de haber demostrado la superioridad de la eSET frente a otras técnicas, todavía no se ha llegado a un consenso internacional en cuanto a su implantación. Es por ello por lo que diferentes sociedades científicas de salud reproductiva llevan a cabo una serie de recomendaciones de buena práctica clínica que son seguidas por los diferentes centros de reproducción humana asistida. El **Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid** es uno de los centros de referencia en nuestro medio y, al analizarse su actividad entre los años 2012 y 2022, se objetiva un descenso en su tasa de gestación múltiple desde que se ha implantado la eSET como su técnica de elección de transferencia embrionaria.

Palabras clave: Técnica de reproducción humana asistida (TRA), fecundación in vitro (FIV), inseminación artificial (IA), gestación múltiple, transferencia embrionaria única (SET), transferencia embrionaria única electiva (eSET).

1. INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la fertilidad son actualmente uno de los principales problemas en la salud reproductiva de las personas. Las patologías relacionadas con la infertilidad han estado siempre presentes. Sin embargo, este problema ha cobrado una importancia creciente principalmente en los países desarrollados, en los que el retraso voluntario del plan reproductivo se ha convertido en la normalidad. Este retraso conlleva inevitablemente a un incremento progresivo de la edad de la maternidad, lo que determina un aumento en la incidencia de las disfunciones reproductivas asociadas al envejecimiento y empeoramiento de la funcionalidad y viabilidad de las células germinales, que impide en muchos casos la consecución de un embarazo espontáneo.

Una vez más, la investigación biomédica y la medicina clínica han tratado de solucionar este problema mediante la implantación de **técnicas de reproducción humana asistida (TRA)**. Existen varios tipos de TRA, entre las cuales destaca la **fecundación in vitro (FIV)**. En la FIV, la fecundación del ovocito con el espermatozoide no tiene lugar en el cuerpo de la mujer, sino que se lleva a cabo en el laboratorio mediante un proceso en el que los ovocitos, tras un periodo de estimulación ovárica y su extracción por punción folicular, se ponen en contacto con los espermatozoides de su pareja (1). A pesar de que la fecundación tenga lugar en el laboratorio, se permite una selección fisiológica del espermatozoide que realiza la fecundación del ovocito. Esto no ocurre en una variante de la FIV, la **inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)**, en la que se selecciona previamente el espermatozoide y se microinyecta directamente en el ovocito para la formación del preembrión (2).

La implantación de estas técnicas en la práctica clínica ha supuesto una auténtica revolución en la reproducción humana, que comenzó en el año 1978 cuando Robert Edwards y Patrick Steptoe consiguieron en Reino Unido el primer embarazo y nacimiento fruto de la FIV (3). En España, la primera gestación por FIV se realizó en 1984 por Pedro Barri y Anna Veiga en la Clínica Dexeus (4), siendo al año siguiente cuando este mismo hecho se repitiera por primera vez en un centro de la sanidad pública española, el Hospital Universitario de Cruces en Bilbao (5).

Otra TRA menos compleja, pero también muy utilizada en la práctica clínica, es la **inseminación artificial (IA)**, que consiste en la introducción del semen directamente dentro del útero, evitando así el paso de los espermatozoides por el cérvix con el fin de aumentar su concentración en el lugar de la fecundación. Existen dos tipos de IA en función del origen del semen utilizado en el procedimiento: la **IA con semen de la pareja o conyugal (IAC)** y la **IA con semen de donante (IAD)** (6).

Cada año la **Sociedad Española de Fertilidad (SEF)** organiza y coordina la recogida de datos de actividad de los centros que realizan TRA en España, con el objetivo de garantizar el correcto análisis y difusión de los datos procedentes de todos los servicios, tanto públicos como privados, que llevan a cabo estas técnicas como parte de su práctica clínica habitual. Este registro refleja el número absoluto de tratamientos de TRA realizados en España cada año, además de las tasas de éxito que presentan. En Europa es la ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embriology) la que lleva a cabo este análisis a partir de los datos aportados por cada país.

La tasa de éxito más importante de este registro es la consecución de un recién nacido vivo en casa por cada ciclo de tratamiento, y desde las sociedades científicas se insiste en que la mayor probabilidad de conseguirlo es a partir de un embarazo único. Sin embargo, una de las complicaciones más frecuentes de las TRA es la gestación múltiple.

La **gestación múltiple** supone un riesgo en comparación con el embarazo único, ya que se asocia a una mayor tasa de morbilidad materna, además de a un mayor riesgo de presentación de problemas perinatales del recién nacido (7). La gestación múltiple también lleva consigo un elevado coste económico, lo que implica un aumento del coste sociosanitario que se debe tener en cuenta (8). Por estos motivos, durante los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de laboratorio e importantes políticas sanitarias con el objetivo principal de disminuir la tasa de embarazos múltiples tras tratamientos con TRA, siendo la **transferencia embrionaria única electiva** o **elective single embryo transfer (eSET)** el procedimiento de elección (9).

A pesar de que, en España, según la Ley 14/2006, se permite un máximo de tres preembriones en cada mujer por cada ciclo de TRA (10), es evidente que la tendencia lleva a la transferencia de un solo preembrión, permitiendo una disminución de las complicaciones en el embarazo y una reducción de los costes que conllevan.

Este trabajo incluye un análisis y revisión de los datos recogidos en el **Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid** entre los años 2012 y 2022, con el objetivo de demostrar la disminución de tasa de gestaciones múltiples en este hospital asociado a la disminución del número de preembriones utilizados por transferencia en los ciclos de FIV, así como una revisión de lo que acontece en los ciclos de IA.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

- **Exponer el impacto que implica la gestación múltiple** como una de las complicaciones más frecuentes de las TRA, tanto en la salud de la madre y el recién nacido, como el coste sociosanitario que conlleva.
- **Describir las estrategias que se han desarrollado** para prevenir esta complicación y aumentar la tasa de éxito de las TRA, especialmente la eSET como técnica de elección de transferencia embrionaria.
- **Analizar la evolución de la tasa de gestación múltiple en nuestro medio** a partir de los resultados obtenidos en el HURH entre los años 2012 y 2022 aplicando las estrategias descritas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La **bibliografía** empleada para realizar este trabajo se ha obtenido de diferentes bases de datos, entre las que destaca **PubMed** (US National Library of Medicine), entre otras. Las referencias se identificaron mediante la búsqueda de las siguientes **palabras clave**: multiple gestation, IVF, ICSI, artificial insemination, single embryo transfer (SET), elective single embryo transfer (eSET), blastocyst, cryopreservation, vitrification, time-lapse technology, preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) y embryo reduction.

La búsqueda ha estado condicionada por una serie de **criterios de inclusión**: la accesibilidad libre del artículo, el objetivo similar al del trabajo, la presencia de información relevante para el trabajo y la realización del trabajo entre el año 2016 y 2023 (con la excepción de artículos históricos referenciados en el apartado “1. Introducción”). La búsqueda ha tenido también una serie de **criterios de exclusión**: artículos de opinión y comentarios de revistas, así como las publicaciones, reseñas y editoriales. El idioma no fue criterio de exclusión, estando la mayoría de los artículos escritos en inglés.

Tras consultar los artículos seleccionados mediante la búsqueda primaria, se identificaron otros estudios que fueron relevantes para el trabajo. Además, se han utilizado las últimas Guías Clínicas publicadas de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

Por último, los datos utilizados para analizar los resultados con respecto a la disminución de la tasa de gestación múltiple asociada a la elección de la eSET como técnica de transferencia embrionaria en nuestro medio se han obtenido de la **base de datos de la Unidad de**

Reproducción del HURH, mientras que los datos nacionales se han obtenido del último registro publicado de la SEF (2021).

4. RESULTADOS

Los cambios en la política de transferencia embrionaria que han implantado las diferentes sociedades científicas en el ámbito de la salud reproductiva han hecho que, a pesar de que la Ley 14/2006 sobre TRA permita un máximo de tres preembriones por transferencia en cada mujer por cada ciclo, la transferencia de un solo preembrión se haya convertido en la técnica de elección en la mayoría de los centros de reproducción humana asistida en España, entre ellos el **HURH de Valladolid**.

Tras el análisis de las bases de datos de la Unidad de Reproducción del HURH correspondientes al periodo 2012-2022, se han obtenido los resultados que se exponen a continuación.

Se ha analizado la evolución a lo largo de los años del **número de preembriones transferidos**, tanto en transferencias en fresco (**figura 1**) como en transferencias de preembriones criopreservados (**figura 2**). En el año 2022 se ha transferido un único preembrión en el 100% de las **transferencias en fresco** (26 eSET en 26 transferencias), un 96% más que en el año 2012, en el que se realizó un 4% de eSET. Por otro lado, se ha realizado la transferencia de un único preembrión en el 97% de las **criotransferencias** del año 2022 (76 eSET en 78 transferencias), mientras que en 2012 y 2013 no se realizó ninguna eSET.

Puede observarse en ambas gráficas el descenso constante del número de transferencias de más de un preembrión, siendo este descenso más pronunciado a partir de 2018. La transferencia de tres preembriones ha sido muy ocasional, siempre inferior al 5%, y nula desde 2016 en el caso de las transferencias en fresco. En cuanto a las criotransferencias, no se ha registrado ninguna transferencia de tres preembriones en todo el periodo estudiado.

No solo se han seguido las recomendaciones en cuanto al número de preembriones por transferencia, sino que también se observa un aumento en el **número de preembriones que se transfieren en estadio de blastocisto** en el HURH. En el año 2022 se ha transferido el preembrión en este estadio en el 77% de las **transferencias en fresco** (un 72% más que en 2014, año en el que se comenzó a registrar este parámetro, dónde sólo fueron un 5%) (**figura 3**). En el caso de las **criotransferencias** el porcentaje fue del 82% en 2022 frente a sólo el 7% de 2015 (**Figura 4**).

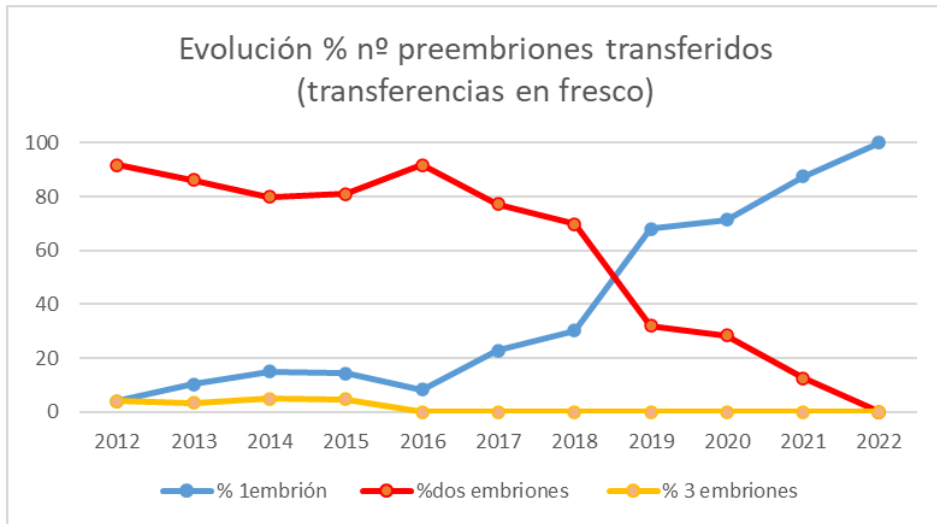


Figura 1: Evolución del porcentaje del número de preembriones transferidos por transferencia en fresco entre los años 2012 y 2022 en el HURH de Valladolid.

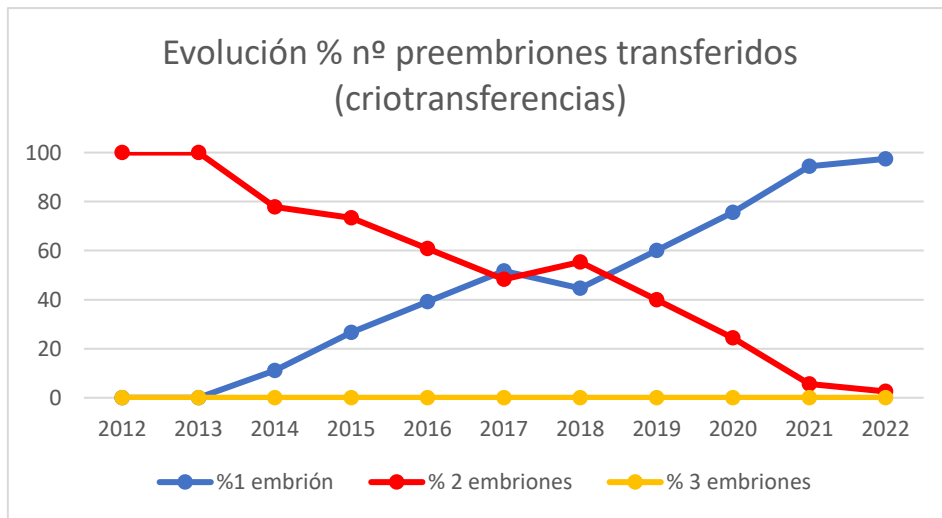


Figura 2: Evolución del porcentaje del número de preembriones transferidos por criotransferencia entre los años 2012 y 2022 en el HURH de Valladolid.

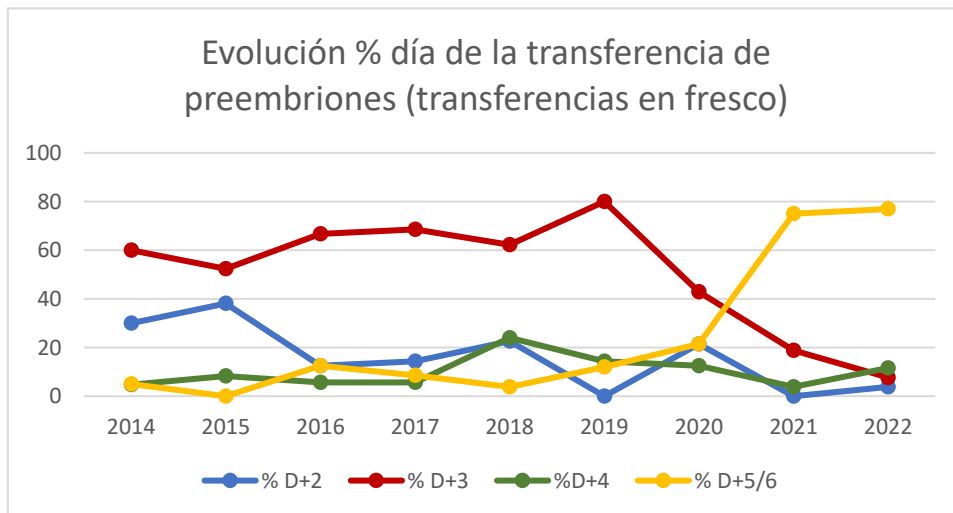


Figura 3: Evolución del porcentaje de preembriones transferidos en diferentes estadios de desarrollo en transferencias en fresco entre los años 2014 y 2022 en el HURH de Valladolid.

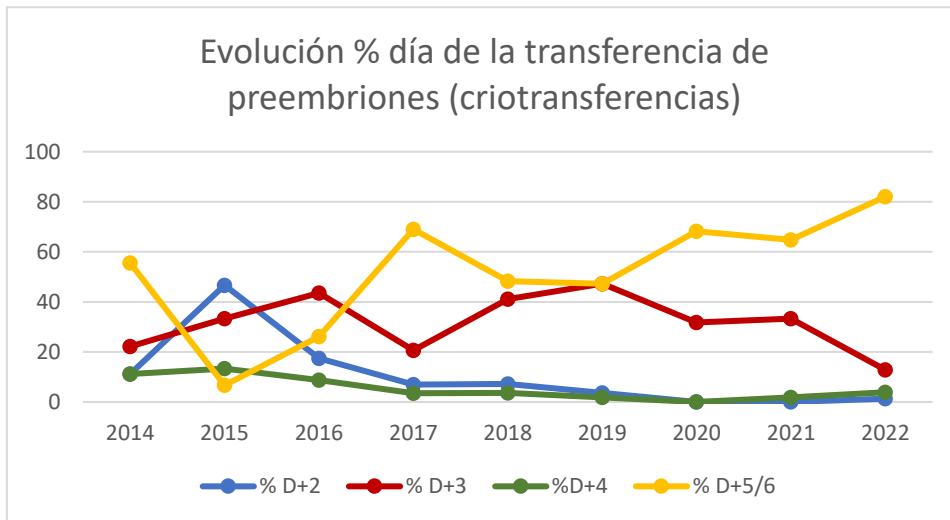
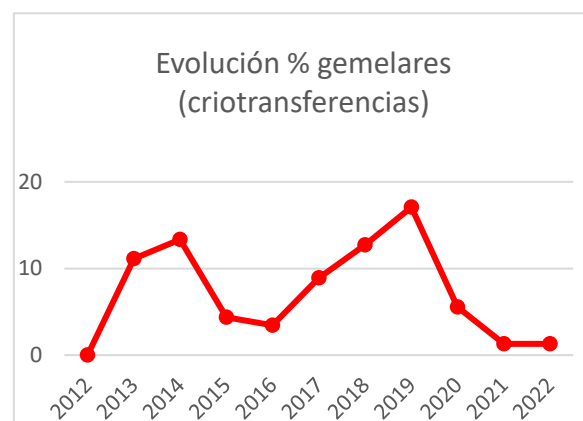
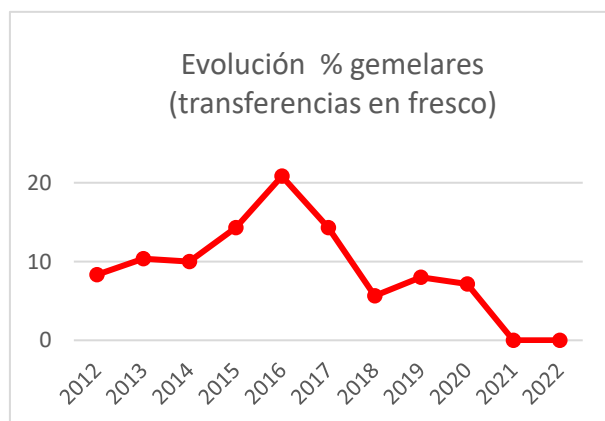


Figura 4: Evolución del porcentaje de preembriones transferidos en diferentes estadios de desarrollo en criotransferencias entre los años 2014 y 2022 en el HURH de Valladolid.

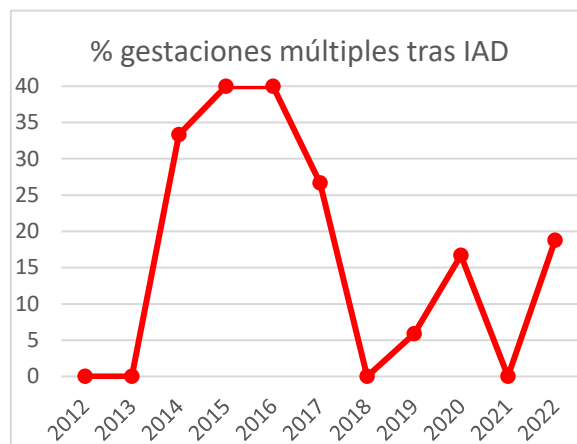
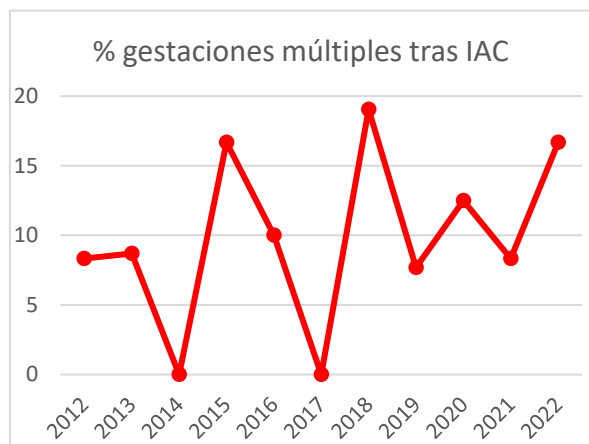
Se puede observar también cómo el aumento del número de transferencias que se realizan de un solo preembrión, junto con el aumento de transferencias en las que el preembrión se encuentra en estadio de blastocisto, ha impactado en la **tasa de gestaciones múltiples** del HURH.

En el año 2022 se registró un total de 26 gestaciones fruto de **transferencias embrionarias en fresco**, de las cuales el 100% fueron gestaciones únicas (un 8% más que en el año 2012). En cuanto a las **criotransferencias**, de las 78 gestaciones logradas en el año 2022, solo una de ellas fue gemelar, por lo que el 99% de las gestaciones fueron únicas (un 24% más que en el año 2013). Puede observarse, por tanto, un descenso de la tasa de gestaciones múltiples en los ciclos de FIV/ICSI realizados en el HURH durante la última década de actividad (**Figuras 5 y 6**).



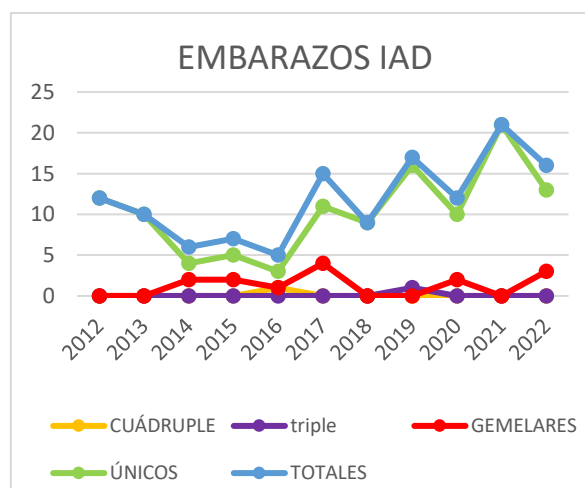
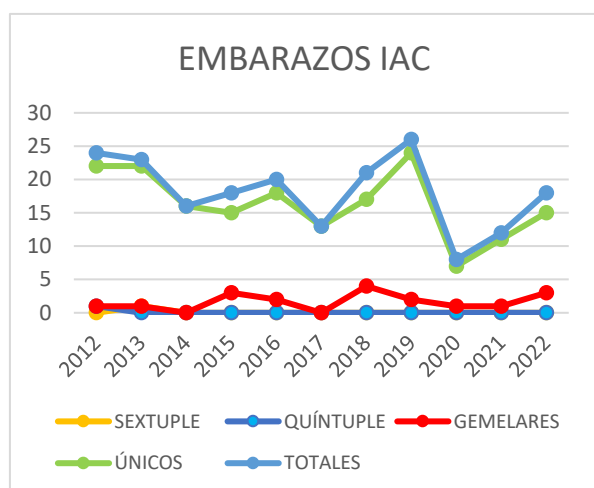
Figuras 5 y 6: Evolución del porcentaje de gestaciones gemelares en tanto en transferencias en fresco como en criotransferencias entre los años 2012 y 2022 en el HURH de Valladolid.

Con respecto a la **inseminación artificial**, y como se expondrá en la discusión, las medidas para reducir la tasa de gestaciones múltiples son mucho más limitadas. Por este motivo, no se han objetivado grandes cambios en su evolución a lo largo del periodo estudiado. En el año 2022 se registró una tasa de 17% de gestaciones múltiples en **IAC** (3 gestaciones múltiples de 18 gestaciones) y una tasa de 19% de gestaciones múltiples en el caso de **IAD** (3 gestaciones múltiples de 16 gestaciones) (**Figuras 7 y 8**).



Figuras 7 y 8: Evolución del porcentaje de gestaciones múltiples en ciclos de IA, tanto de IAC como de IAD, entre los años 2012 y 2022 en el HURH de Valladolid

Cabe destacar que la gran mayoría de las gestaciones múltiples fruto de la IA han sido gemelares, objetivándose exclusivamente cuatro **gestaciones de mayor orden**: una de orden 6 en 2013 (IAC), una de orden 5 en 2012 (IAC), una de orden 4 en 2016 (IAD) y una de orden 3 en 2019 (IAD) (**Figuras 9 y 10**).



Figuras 9 y 10: Evolución del orden de gestación en IA, tanto de IAC como de IAD, entre los años 2012 y 2022 en el HURH de Valladolid.

5. DISCUSIÓN

Las **técnicas de reproducción humana asistida (TRA)** son procedimientos médicos indicados bien en pacientes que presentan diferentes trastornos de la fertilidad y que, por tanto, no pueden tener descendencia por sí mismos, o bien en mujeres que no tienen pareja y pretenden cumplir su deseo genésico. Existen varios tipos de TRA, y cada uno de ellos se utiliza ante una serie de indicaciones específicas, es decir, que se trata de un tratamiento individualizado para cada paciente. De entre las diferentes TRA, destacan por su importancia y frecuencia de utilización en la práctica clínica dos grandes grupos: la **fecundación in vitro (FIV)** y la **inseminación artificial (IA)**.

Una de las principales razones por las que las mujeres requieren recibir una TRA para poder concebir es la elevada **edad materna** a la que comienzan su vida reproductiva. En Europa se ha incrementado el porcentaje de mujeres que tienen su primer hijo a partir de los 35 años, con un incremento de media del 2,6% entre los años 2015 y 2019. De hecho, España es el país europeo con mayor porcentaje de mujeres que tienen su primer hijo a partir de dicha edad (40%). También es el país de Europa con el mayor porcentaje de mujeres que comienzan a ser madres a partir de los 40 años (9,9%) (11). El incremento de la edad a la que las mujeres comienzan su vida reproductiva implica también en un aumento de la **tasa de nacimientos procedentes de las TRA**. Según el INE, en España un 11% de los nacimientos entre el último trimestre de 2021 y los tres primeros de 2022 procedían de una TRA. Según el último registro publicado de la **Sociedad Española de Fertilidad (SEF)**, en el año 2021 se han llevado a cabo un total de 165.453 ciclos de FIV (11,7% más con respecto a 2019) y 33.818 ciclos de IA. Estas técnicas dieron lugar al nacimiento de 40.257 recién nacidos vivos (35.969 fruto de la FIV y 4288 de la IA), lo que supone un incremento del 33% de los nacimientos por TRA con respecto al año anterior (12,13).

5.1. GESTACIÓN MÚLTIPLE TRAS TRA

Con el paso del tiempo, las TRA han acabado siendo técnicas muy seguras, con una tasa de complicaciones graves muy baja. Según el último registro de la SEF, solo el 0,3% del total de ciclos realizados en 2021 han tenido complicaciones graves que hayan requerido ingreso hospitalario (12). Sin embargo, algunas de estas complicaciones pueden tener graves consecuencias, por lo que es necesario conocerlas y saber cómo prevenirlas y tratarlas precozmente. Algunas de las **complicaciones de las TRA** son: el síndrome de hiperestimulación ovárica, las complicaciones post-punción ovárica, la torsión ovárica, la infección pélvica, la trombosis, el embarazo ectópico o la **gestación múltiple** (14).

A pesar de que actualmente los partos múltiples suponen el 1,61% del total (en 2022 fueron 5.226 partos múltiples de un total de 324.901 partos en España), la gestación múltiple genera, en comparación con la gestación única, un mayor riesgo en la salud tanto de la madre como de los recién nacidos (15). Por tanto, aunque se haya producido un importante descenso de la tasa de gestaciones múltiples en los últimos años, es importante entender las implicaciones que tiene en la salud materna y familiar, en el estado de bienestar y en la sociedad en general.

5.1.1. IMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN MÚLTIPLE EN LA SALUD MATERNA Y MORBIMORTALIDAD NEONATAL

El **embarazo** presenta por sí mismo una serie de riesgos para la salud tanto para la madre como para los recién nacidos. En el caso de que el embarazo sea múltiple, estos riesgos aumentan en comparación con la gestación única.

La gestación múltiple implica un aumento del riesgo de sufrir **complicaciones maternas** de 3 a 5 veces superior a la gestación única. Entre estas complicaciones destacan la hipertensión y preeclampsia (5 veces más de riesgo), las anomalías placentarias, el polihidramnios, la diabetes gestacional y la amenaza de parto prematuro. También presentan un riesgo de hasta tres veces mayor de aborto y cinco veces mayor de muerte fetal. Además, estas complicaciones pueden derivar en la hospitalización de la paciente, ya sea por las propias consecuencias de las complicaciones como por la necesidad de la terminación del parto por cesárea, la cual es obligatoria en gestaciones triples (8,14). Otras **complicaciones maternas menos frecuentes** son la colestasis, la dermatosis, el exceso de ganancia de peso, la anemia, la hiperémesis gravídica y la exacerbación de síntomas gastrointestinales relacionados con el embarazo. La gestación múltiple también aumenta el riesgo de padecer dolor de espalda crónico, disnea intermitente, laxitud postparto de la pared abdominal y hernias umbilicales (16).

Es importante destacar que existen una serie de **complicaciones propias de los embarazos múltiples**: crecimiento discordante entre los fetos, síndrome de transfusión feto-fetal, perfusión arterial reversa y las complicaciones que puedan ocurrir en uno de los fetos derivadas de la muerte de otro, dependiendo del momento del embarazo en el que tenga lugar (17).

Por otro lado, la gestación múltiple supone también un aumento en la **morbimortalidad neonatal**, derivada fundamentalmente de la prematuridad, puesto que aproximadamente el 50% de los embarazos gemelares desencadenan un parto pretérmino (17). Las gestaciones gemelares implican un aumento de 7 veces el riesgo de sufrir complicaciones neonatales con respecto a las gestaciones únicas, siendo este riesgo de 20 veces superior en las gestaciones triples (8,14). Las complicaciones fetales y neonatales más importantes en la gestación múltiple

son el aumento del riesgo de muerte fetal en el tercer trimestre, el aumento de la mortalidad perinatal, el parto pretérmino y el bajo peso al nacimiento (16).

Los riesgos asociados a la gestación múltiple implican una mayor probabilidad de muerte perinatal (entre 3 y 12 veces más probable con respecto a las gestaciones únicas). La **tasa de muerte fetal** en gestación múltiple por todas las causas se sitúa en 19,6 muertes por cada 1000 nacimientos, frente a un 4,7 en embarazos únicos (18). No solo la mortalidad perinatal está aumentada en gestaciones múltiples; Varios estudios indican que, tras el seguimiento de todos aquellos recién nacidos prematuros, la **tasa de mortalidad hasta los 36 años**, derivada por la prematuridad, puede llegar a ser de hasta 1,4 veces mayor que en los no prematuros. Teniendo en cuenta que la gestación múltiple es una de las causas de mayor relevancia de la prematuridad, se estima que este aumento de mortalidad sea equivalente en los recién nacidos de gestación múltiple (19).

Las complicaciones de la gestación múltiple también van a provocar un descenso en la **esperanza de vida saludable**. Debido al riesgo aumentado de sufrir complicaciones que presentan estos recién nacidos, se estima que presentan tres años y medio de vida saludable menos que los recién nacidos de gestación única (72,5 años de vida saludable frente a 69 en recién nacidos de gestación múltiple) (8). Finalmente, estos datos muestran un **descenso de la esperanza de vida** de estos recién nacidos. Según el INE, se estima que los recién nacidos de gestaciones múltiples tienen un año y medio menos de esperanza de vida al compararlos con los recién nacidos de embarazos sencillos (85,2 años de vida en recién nacidos de gestación única frente 81,7 años de vida en gestación múltiple) (8).

Otro aspecto que se ve condicionado por la gestación múltiple es la **vida familiar**. Se ha demostrado que la **salud mental de los padres** durante los primeros cuatro años de vida es peor en partos múltiples que en partos únicos. En cuanto a la **salud mental de los niños**, no presentan diferencias significativas hasta los tres años, pero sí entre los seis y los doce años (20).

5.1.2. IMPLICACIONES SOCIOECONÓMICAS DE LA GESTACIÓN MÚLTIPLE

Teniendo en cuenta el mayor riesgo para la salud que tiene la gestación múltiple tanto en la madre como en los recién nacidos, es inevitable que implique una mayor **atención sanitaria** y mayores **prestaciones sociales**. Esto supone un **coste público total mayor** que en las gestaciones únicas.

En cuanto al coste derivado de la **atención sanitaria** recibida, se deben tener en cuenta cuatro etapas en el proceso de la gestación múltiple: la gestación o atención antenatal, el parto, la atención neonatal y la atención pediátrica. El mayor número de citas antenatales y pruebas

realizadas por parte del Servicio de Obstetricia supone un mayor coste durante la **gestación**. El momento del **parto** también implica un coste superior, no solo por la realización de una cesárea (obligatoria a partir de gestaciones de orden tres), sino también por la mayor atención sanitaria que requiere un procedimiento tan invasivo. Las complicaciones tras el nacimiento y la mayor probabilidad de prematuridad implican un mayor riesgo de ingreso hospitalario que, junto con la necesidad de mayor atención pediátrica en el seguimiento, también aumentan los gastos tanto en **atención neonatal** como en **atención pediátrica**. Todo ello supone un coste en atención sanitaria de 3,3 veces más en gestaciones múltiples que en gestaciones únicas (**Figura 11**) (8).

Además de la diferencia en cuanto a la atención sanitaria recibida, se deben tener en cuenta las **prestaciones sociales** a disposición de las familias con gestaciones múltiples, que difieren también con respecto a las de las familias con embarazos únicos. Entre estas prestaciones destaca el aumento de tiempo de **baja parental** por cada hijo adicional (una semana para cada progenitor) y por cada día que el recién nacido se encuentre en el hospital (una jornada laboral por cada día) (21). Además, estas familias se benefician de una serie de **prestaciones adicionales** y **ayudas** por parte de la Seguridad Social (22). Todo ello supone un coste en prestaciones sociales de 1,9 veces más en gestaciones múltiples que en gestaciones únicas (**Figura 12**) (8).

Tipo de embarazo	Gestación	Parto	Posparto: atención neonatal	Posparto: atención pediátrica	Total
Embarazo sencillo (S)	860€	2.225€	550€	365€	4.000€
Embarazo múltiple (M)	2.300€	3.750€	6.350€	900€	13.300€
Ratio M:S	2,7	1,7	11,6	2,5	3,3

Figura 11: Costes públicos asociados a la atención sanitaria de un embarazo sencillo frente a uno múltiple, por parto y de media por etapa. Tabla elaborada por Deloitte (8).

Tipo de embarazo	Baja parental	Por parto múltiple	Posparto: atención neonatal	Posparto: atención pediátrica	Por desempleo	Total
Embarazo sencillo	4.700€	0€	70€	360€	220€	5.350€
Embarazo múltiple	5.250€	4.000€	70€	720€	310€	10.350€
Ratio M:S	1,1	N/A	1	2	1,3	1,9

Figura 12: Costes públicos por prestaciones sociales asociadas al embarazo sencillo frente a uno múltiple, por parto y de media por prestación. Tabla elaborada por Deloitte (8).

El **cómputo general** del coste asociado a la atención sanitaria que reciben las familias con gestaciones múltiples junto con las prestaciones sociales disponibles para estas familias supone un **coste público adicional de más de 14.300€ por parto, es decir, un coste de 2,5 veces más en relación con las gestaciones únicas** (de 9.350€ a 23.650€) (**Figura 13**) (8).

Tipo de embarazo	Atención sanitaria	Prestaciones sociales	Total
Embarazo sencillo	4.000€	5.350€	9.350€
Embarazo múltiple	13.300€	10.350€	23.650€
Ratio M:S	3,3	1,9	2,5

Figura 13: Costes públicos totales asociados al embarazo sencillo frente al embarazo múltiple, por parto y de media por asistencia sanitaria y prestaciones sociales. Tabla elaborada por Deloitte (8).

5.2. ESTRATEGIAS EN LA REDUCCIÓN DE LA GESTACIÓN MÚLTIPLE TRAS FIV

La tasa de gestaciones múltiples fruto de las TRA ha ido disminuyendo a lo largo de los años gracias a la instauración de técnicas y estrategias con este fin. Sin embargo, los partos múltiples siguen siendo una de las complicaciones más frecuentes de estos tratamientos.

Desde el año de su fundación, la **Sección de Reproducción del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid** ha realizado su labor asistencial siguiendo las recomendaciones de las principales sociedades científicas en salud reproductiva, llevando a cabo técnicas y estrategias con el fin de disminuir la tasa de gestación múltiple de la población de su área de salud, entre ellas la eSET.

5.2.1. TRANSFERENCIA EMBRIONARIA ÚNICA

La causa más frecuente de gestación múltiple con relación a las TRA, especialmente en la FIV y en las ICSI, reside en el **número de preembriones transferidos en cada ciclo**, siendo mayor el riesgo de sufrir esta complicación cuanto mayor sea el número de preembriones que se transfieren.

Durante las últimas dos décadas, la práctica dominante en los ciclos de FIV e ICSI ha sido la **transferencia de dos preembriones** o **“double embryo transfer” (DET)**, habiéndose reducido en este periodo las transferencias de tres (TET) o más preembriones. La baja tasa de implantación en aquel momento, junto con la poca experiencia en técnicas de laboratorio como la criopreservación embrionaria, hacían de la DET la técnica de elección, que además presentaba aparentemente una mayor tasa de recién nacidos vivos que la **transferencia embrionaria única** o **“single embryo transfer” (SET)** (23).

Sin embargo, la mejora de las TRA a lo largo del tiempo ha hecho que la DET suponga un aumento de la tasa de gestaciones múltiples y, por tanto, un mayor riesgo de sufrir complicaciones tanto maternas como para el recién nacido. A pesar de que existe cierta aceptación del embarazo gemelar, generalmente en aquellas pacientes con largo tiempo de infertilidad o con tratamientos previos fallidos, el conocimiento de los riesgos que supone la DET hace que la mayor parte de las pacientes vean más deseable la SET como técnica de elección en su ciclo de FIV o ICSI (23).

El avance de las técnicas de laboratorio junto con el menor riesgo de producir complicaciones, han hecho de la SET la técnica recomendada a toda paciente que vaya a someterse a un TRA mediante FIV o ICSI. Además, estas nuevas técnicas permiten seleccionar el embrión de mayor calidad de entre todos los embriones obtenidos durante el procedimiento, proporcionando un aumento de la tasa de éxito de la SET, que en este caso recibe el nombre de **transferencia embrionaria única electiva** o “**elective single embryo transfer**” (eSET).

5.2.1.1. TÉCNICAS DE LABORATORIO QUE PERMITEN LA eSET

Las principales técnicas que permiten la realización de eSET son: el **cultivo embrionario hasta estadio de blastocisto**, la técnica de **vitrificación/desvitrificación**, la valoración embrionaria con **tecnología “time-lapse”** y el **test genético preimplantacional de aneuploidías (PGT-A)**.

En la transferencia embrionaria pueden utilizarse **preembriones en diferentes estadios de desarrollo**, los cuales se obtienen dependiendo del tipo de cultivo que se realice. Los cultivos se diferencian fundamentalmente en su duración: **cultivo corto** (2-3 días de desarrollo) y **cultivo prolongado** (5-6 días de desarrollo), que es el que permite la obtención del preembrión en **estadio de blastocisto** (24). El cultivo prolongado y la utilización de preembriones en estadio de blastocisto en la transferencia embrionaria tiene una serie de **ventajas** con respecto a los preembriones en estadios previos de desarrollo. Entre ellas destacan la mayor coordinación entre el preembrión y el endometrio, la activación completa del genoma del preembrión y, por tanto, la mayor calidad en la realización del screening genético preimplantacional y la menor tasa de abortos tempranos. Todo ello permite una mejor selección de preembriones con mayor tasa de implantación y, consecuentemente, la elección de la **eSET** como técnica de transferencia embrionaria de elección (24). A pesar de que también existe una serie de **inconvenientes**, como la mayor dificultad de obtención de preembriones de calidad y, por tanto, mayor riesgo de cancelación de la transferencia embrionaria (24), varios estudios han demostrado que la transferencia de **preembriones en estadio de blastocisto** aumenta la tasa de implantación, embarazo y recién nacidos vivos en casa en comparación con la transferencia de preembriones en estadios previos de desarrollo (25) Por otro lado, existen estudios que no encuentran diferencia significativa en cuanto a las tasas de implantación y de recién nacidos vivos en casa,

pero siguen recomendando el cultivo embrionario hasta estadio de blastocisto por las múltiples ventajas que presentan, principalmente en la selección embrionaria (26).

A pesar de que en el **HURH** se hayan transferido preembriones en diferentes estadios de desarrollo, desde el año 2022 se estableció la transferencia en estadio de blastocisto como la política de transferencia más adecuada, suponiendo el 77% de las transferencias en fresco y el 82% de las criotransferencias (**figuras 3 y 4**).

Otra técnica fundamental que ha permitido la implantación de la eSET es la **técnica de vitrificación/desvitrificación**. La mejoría de las técnicas de obtención y selección de preembriones, junto con el aumento de las tasas de implantación y de éxito en las TRA, han hecho que, por cada ciclo de FIV/ICSI, existan una serie de preembriones que no llegan a utilizarse, que reciben el nombre de **preembriones sobrantes** (27). La **criopreservación** es una técnica que permite el almacenamiento y la viabilidad de estos preembriones que, según la ley 14/2006, es obligatoria durante un periodo de tiempo establecido (10). Actualmente existen dos tipos de técnicas de criopreservación: la **congelación lenta** y la **congelación rápida o vitrificación**, siendo esta última la que ofrece más ventajas en cuanto a la tasa de supervivencia de los preembriones sobrantes (28) Esto supone un aumento de la **eSET** como técnica de elección de transferencia, puesto que aquellos preembriones que no sean transferidos en cada ciclo son fácilmente conservados mediante la vitrificación para ciclos posteriores de la misma paciente. La técnica de vitrificación supone también un aumento en la tasa de implantación, puesto que permite la **transferencia embrionaria en diferido**, en la que se consigue una preparación endometrial y un ambiente uterino óptimo previo a la transferencia (29). Otra ventaja de la vitrificación es la posibilidad de **conservar preembriones en el estadio de blastocisto**, hecho que no se puede realizar con la congelación lenta, contribuyendo una vez más a la elección de la eSET (24). La técnica de criopreservación que se utiliza en el **HURH** es la vitrificación, teniendo en cuenta que nunca se ha realizado la congelación lenta en este servicio.

Es importante destacar el desarrollo de la **tecnología “time-lapse”** en la valoración de preembriones, que trata de dar solución a los problemas que plantea el método convencional, basado en la valoración de los preembriones mediante observación directa por microscopio de diferentes parámetros morfológicos que, según con la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (**ASEBIR**) se relacionan con una mejor posibilidad de implantación (30). Esta valoración basada en la observación cuenta con una serie de desventajas, como la limitación de la valoración de preembriones únicamente en el momento de la observación y la posibilidad de variación entre diferentes profesionales (31), mientras que la tecnología “time-lapse” permite la monitorización continua del desarrollo de los preembriones, valorando no solo criterios morfológicos, sino también criterios dinámicos o morfocinéticos. Esto permite una mejor

selección de los preembriones con mayor calidad y capacidad de implantación y, por tanto, una potencial ventaja para realizar **eSET** (31). En el **HURH** se dispone de un sistema de incubación de preembriones basado en la tecnología “time-lapse”.

Por último, otra técnica de laboratorio que ha permitido una mejor selección de preembriones para la eSET es el **test genético preimplantacional de aneuploidías (PGT-A)**. Esta técnica, mediante el estudio de células del preembrión, obtenidas por biopsia del trofoectodermo del preembrión en estadio de blastocisto, permite seleccionar preembriones con una dotación cromosómica correcta y descartar aquellos que presentan alguna aneuploidía. Esto permite una mejor selección de preembriones y, por tanto, una técnica que favorece la realización de eSET (32). En el momento actual, el **HURH** no realiza PGT-A. Sin embargo, durante el año 2024 se están realizando los procedimientos necesarios para poder incluir esta técnica en la cartera de servicios del hospital.

5.2.1.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ELECCIÓN DE eSET

En la actualidad, la eSET es considerada la técnica más recomendable a la hora de realizar la transferencia embrionaria en ciclos de FIV/ICSI. Sin embargo, sigue sin ser la técnica estándar en la práctica clínica, utilizándose todavía en muchas ocasiones la DET. Por este motivo es necesario valorar aquellos factores que hagan de la eSET la técnica de elección, de manera que los centros de TRA tomen una decisión basada en la evidencia en cuanto al número de preembriones a transferir.

En el año 2023, la **ESHRE** ha publicado su **guía con respecto al número de embriones que transferir en los ciclos de FIV/ICSI**, en la que se centra en el estudio de los factores que pueden influir en la elección de la eSET, con el objetivo de estandarizar la eSET como la técnica de elección. Los factores estudiados son agrupados en dos grupos: **criterios clínicos** y **criterios embriológicos** (20). En cuanto a los **criterios clínicos**, se recomienda que la decisión entre eSET y DET no debe basarse en el número de tratamientos previos fallidos, la duración de la infertilidad, los embarazos previos ni en las características del endometrio. La ESHRE recomienda la eSET en todas las mujeres independientemente de su edad y de la respuesta ovárica a la estimulación. También se debe realizar eSET en mujeres que reciben preembriones donados y en mujeres que realizan gestación subrogada (20). Se debe tener en cuenta que la gestación múltiple puede estar contraindicada en algunas mujeres por determinadas **razones médicas**, prefiriéndose en estos casos la utilización de la eSET por su mayor probabilidad de provocar una gestación única (9). En cuanto los **criterios embriológicos**, se recomienda que no sean decisivos a la hora de elegir entre eSET y DET (20), siendo la eSET valorable en cualquier estadio del preembrión y basando la decisión en el factor de esterilidad, la calidad de los preembriones y del rendimiento del programa de criopreservación de cada centro (9).

5.2.1.3. TASA DE ÉXITO DE LA eSET

Si se comparan las tasas de recién nacidos vivos en casa tras los ciclos de FIV/ICSI en función del número de preembriones transferidos, esta es mayor en una DET que en una SET, ya sea electiva o no (33). Sin embargo, al comparar la tasa de recién nacidos vivos en casa tras un DET, con aquella que se obtiene tras dos procedimientos de eSET en una misma paciente, las tasas se igualan e incluso pueden llegar a ser mayores en el caso de las dos eSET (34). Esta diferencia se debe principalmente a la forma de expresar la tasa de éxito, siendo la tasa de recién nacido vivo en casa por transferencia mayor en la DET, pero siendo mayor la tasa acumulada en la eSET, ya que se tiene en cuenta tanto las transferencias realizadas en fresco como aquellas realizadas en diferido (9). Por tanto, al no existir evidencia de que la tasa de recién nacidos vivos en casa sea inferior en ciclos en los que se utiliza eSET que en aquellos en los que se utiliza DET, y teniendo en cuenta el mayor riesgo de gestación múltiple asociado a la DET, **se recomienda la utilización de eSET como procedimiento estándar de transferencia de preembriones en TRA** (20).

5.2.2. POLÍTICAS PÚBLICAS

A pesar de que las diferentes sociedades científicas y profesionales recomienden la transferencia embrionaria única electiva (eSET) como la técnica preferible a la hora de realizar FIV/ICSI, al comparar datos de múltiples países se demuestran todavía diferencias significativas en cuanto a su práctica de transferencia embrionaria (20). Esto se debe a que no existe una legislación común aplicable a todos los países, de forma que cada uno de ellos es libre de dictar su propia legislación en función de los avances técnicos y la cobertura pública de determinados tratamientos.

En la Unión Europea la mayor parte de los países presentan un límite legal acerca del número total de preembriones que pueden transferirse por cada ciclo, así como los límites de edad en la que se puede acceder a estos tratamientos. En España, la **ley 14/2006 sobre TRA** establece un máximo de tres preembriones en cada mujer por cada ciclo reproductivo (10). Por este motivo, las diferentes **Sociedades Científicas**, tanto nacionales como internacionales, deben establecer guías de práctica clínica que cumplan las distintas legislaciones, de manera que la recomendación de la eSET llegue a ser de elección en todos los países.

Ya en el año 2007, la **Human Fertilisation and Embriology Authority (HFEA)** británica comenzó una campaña con el objetivo de reducir la tasa de gestaciones múltiples fruto de las TRA, que por aquel entonces en Gran Bretaña se situaba en torno al 24%. El nombre de esa campaña fue "**One at a Time**", haciendo referencia al número de preembriones que

recomendaban transferir por cada ciclo, y consiguió reducir la tasa de gestaciones múltiples hasta el 10% en 2017, es decir, una reducción en más del 50% (35).

En el año 2018, un consorcio de diferentes organismos públicos e instituciones liderado por el **Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos del Reino Unido** llevó a cabo un estudio en el que se evaluaba el impacto de la gestación múltiple, tanto en las madres y las familias como en el Sistema Nacional de Salud del país y la sociedad en general. Este estudio supuso un llamamiento a las autoridades de cada país, que tomaron acción para reducir la tasa de gestaciones múltiples, principalmente mediante el incremento de TRA en las que se realiza la transferencia de un solo preembrión (36). Ese mismo año, por primera vez, la transferencia embrionaria única representó la mayoría de los procedimientos de FIV/ICSI en Europa, reflejando el cambio de política de actuación en TRA en muchos países. Según el grupo de investigación **Euro-Peristat** en su **European Perinatal Health Report 2015-2019**, durante esos años se produjo la disminución de media de 1,1 gestaciones múltiples por cada 1.000 mujeres con un recién nacido sano en casa. España, junto con Dinamarca, fueron los países en que más se redujo la tasa de gestaciones múltiples entre los años 2015 y 2019. En España se pasó de una tasa de 22,1 gestaciones múltiples por cada 1.000 mujeres con un recién nacido sano en casa en 2015 (siendo ese año el segundo país de Europa con más partos múltiples) a una tasa de 17,9 (11).

En nuestro país, es la **Sociedad Española de Fertilidad (SEF)** la encargada de fomentar el estudio en cuestiones de la salud reproductiva, así como de promover su aplicación en los problemas que están en relación con ella, entre otros, el aumento de la tasa de gestaciones múltiples derivado del incremento de pacientes sometidas a TRA. Además, desde el año 2014, la SEF lleva a cabo un registro en el que se recoge toda la información acerca de las TRA realizadas cada año en España, lo que le permite estudiar los resultados de las mismas y establecer una serie de recomendaciones para aumentar su eficiencia (37).

5.2.3. LA eSET EN ESPAÑA

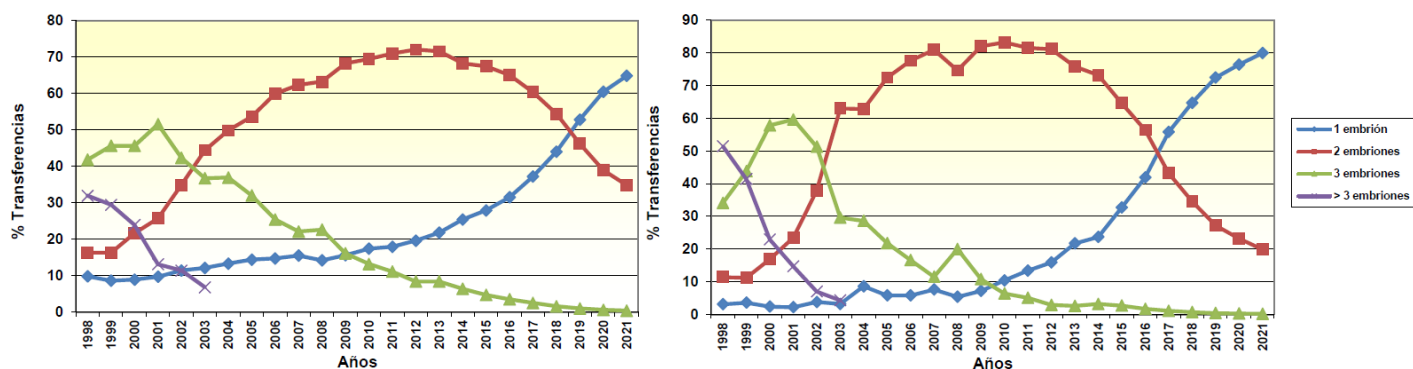
Las recomendaciones de la SEF y el resto de las políticas públicas implantadas en nuestro país, junto con los avances tecnológicos y la alta calidad de los centros españoles, han hecho que la **eSET** se haya convertido en la **técnica de transferencia más habitual en España**. Según el último registro publicado de la SEF, en el año 2021 ha aumentado la eSET tanto en los **ciclos de transferencia en fresco** como en la **criotransferencia de preembriones**.

En cuanto a los **ciclos de transferencia de preembriones en fresco**, se puede diferenciar entre los preembriones procedentes de oocitos frescos propios y los procedentes de oocitos frescos de donante. En el año 2021 se ha transferido una media de 1,4 preembriones

procedentes de oocitos propios por transferencia (25.028 preembriones en 18.454 transferencias), lo que ha supuesto que un 64,8% de las transferencias se hayan realizado de un preembrión (un 45,2% más que en 2012), con un resultado de 5.052 recién nacidos vivos en casa. Por otro lado, se ha transferido una media de 1,2 preembriones procedentes de oocitos de donante por transferencia (6.890 preembriones en 5.730 transferencias), lo que ha supuesto que un 79,9% de las transferencias hayan sido de un preembrión (un 64% más que en 2012), con un resultado de 2.741 recién nacidos vivos en casa (12). En ambos casos, se observa un aumento en la tendencia de realizar transferencia de un solo preembrión con respecto a los años anteriores (**Figuras 14 y 15**).

En cuanto a los **ciclos de criotransferencia de preembriones**, en el año 2021 se ha transferido una media de 1,2 preembriones procedentes de oocitos propios por criotransferencia (44.656 preembriones en 36.400 criotransferencias), lo que ha supuesto que un 77,9% de estas criotransferencias hayan sido de un preembrión, con un resultado de 11.645 recién nacidos vivos. Por otro lado, se ha transferido una media de 1,1 preembriones procedentes de oocitos de donante por criotransferencia (16.788 preembriones en 14.893 criotransferencias), lo que ha supuesto que un 87,6% de estas criotransferencias hayan sido de un preembrión, con un resultado de 5.249 recién nacidos en casa. En total, se ha realizado un 47,5% más de criotransferencias de un preembrión que en 2012 (**Figura 16**) (12).

La SEF también ha registrado un descenso importante de la **tasa de gestación múltiple**, situándose según el registro del año 2021 por debajo del 10% del total de gestaciones procedentes de TRA. Este descenso se puede objetivar en todos los tipos de transferencia embrionaria: un 9,8% de las transferencias de preembriones procedentes de oocitos propios ocasionaron una gestación múltiple, siendo un 9,2% en transferencias de preembriones procedentes de oocitos de donante, un 7,7% en criotransferencias de preembriones procedentes de oocitos propios y un 5,6% en criotransferencias de preembriones procedentes de oocitos de donante (**Figura 17**) (12).



Figuras 14 y 15: Evolución de la política de transferencia embrionaria de preembriones procedentes tanto de oocitos frescos propios como de oocitos frescos de donante. Registro SEF 2021 (12).

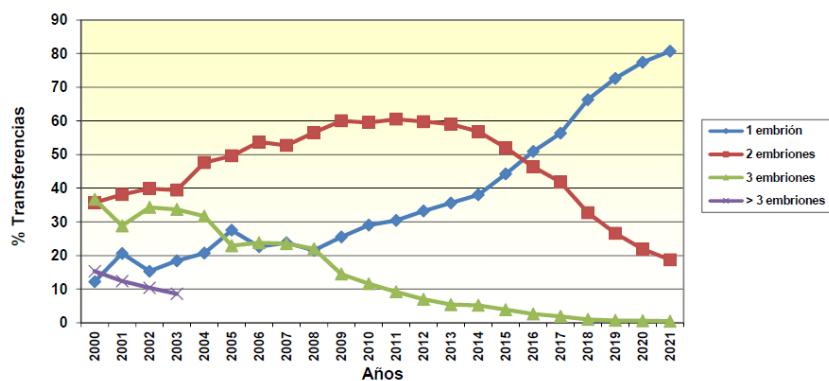


Figura 16: Evolución de la política de criotransferencia embrionaria de preembriones procedentes tanto de oocitos propios como de oocitos de donante. Registro SEF 2021 (12).

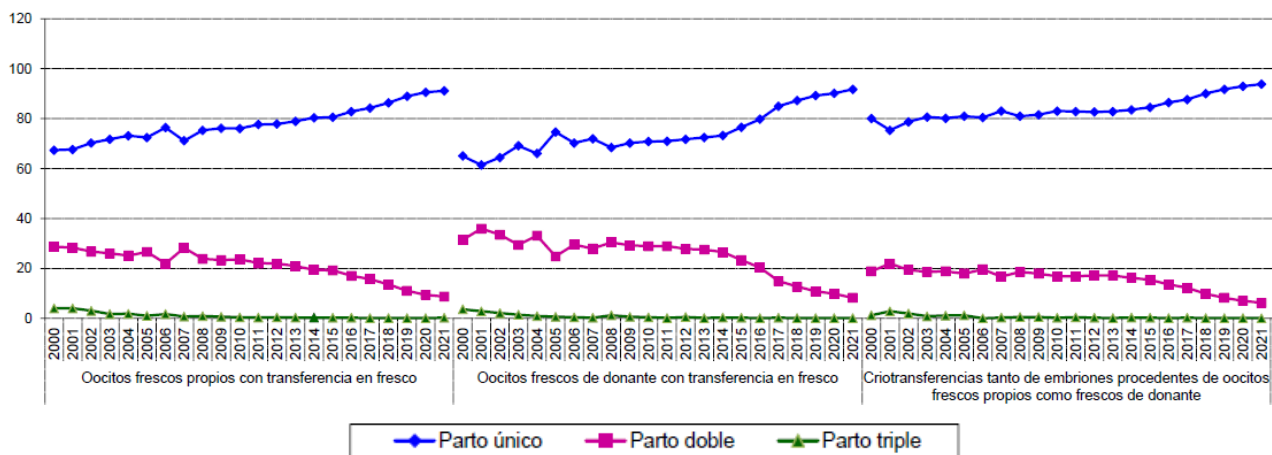


Figura 17: Evolución de la multiplicidad de los partos en gestaciones procedentes de TRA. Registro SEF 2021 (12).

En los resultados del HURH ya expuestos, en las transferencias en fresco en los últimos cinco años la tasa de gemelaridad está siempre por debajo del 5% y en los dos últimos años registrados, 2021 y 2022, no ha habido ninguna gestación gemelar. En lo que respecta a las criotransferencias, a pesar de que el descenso ha sido también muy notable, sobre todo desde 2019 (año con 17% de gestaciones múltiples con esta técnica), en los dos últimos años la tasa de gemelaridad ha sido solo del 1%. En ambos casos, el porcentaje de parto gemelar se ha mantenido siempre por debajo de la media nacional, quizá en parte porque al tratarse de un centro público son más estrictos con la política de transferencia de embriones.

Por último, el registro de la SEF también estudia los resultados de las transferencias embrionarias tras la realización de PGT-A, en las que en 2021 se transfirió de media 1 preembrión por transferencia (10.723 preembriones en 10.373 transferencias), con una tasa de gestación múltiple del 2,5% del total de gestaciones (12).

5.3. ESTRATEGIAS EN LA REDUCCIÓN DE LA GESTACIÓN MÚLTIPLE TRAS INSEMINACIÓN ARTIFICIAL

La eSET es una estrategia que permite reducir el riesgo de gestación múltiple en aquellas TRA en las que se puede decidir el número de preembriones que se transfieren por ciclo, es decir, es una técnica válida para la FIV o ICSI. Sin embargo, no es una técnica válida para evitar la gestación múltiple en aquellos casos en los que se utiliza la **inseminación artificial (IA)**, ya que no se puede controlar el número de embriones que se forman tras la introducción del semen en el útero de la mujer.

En la IA se lleva a cabo una estimulación ovárica mediante fármacos, generalmente gonadotropinas o derivados, con el objetivo de conseguir un desarrollo folicular y la ovulación en la mujer. De esta forma se favorece el éxito de gestación tras la inseminación. Sin embargo, la hiperestimulación ovárica y la formación de múltiples folículos son complicaciones de la utilización de estos fármacos, y suponen un factor de riesgo asociado a la gestación múltiple (38). La única estrategia que se realiza actualmente con el objetivo de evitar la gestación múltiple en IA es la **cancelación del ciclo previa a la inseminación** cuando la estimulación ovárica ha provocado la formación de múltiples folículos (39). En el **HURH** se lleva a cabo la política de cancelar los ciclos de IA cuando, tras la estimulación ovárica, se forman tres o más folículos.

Otra estrategia menos utilizada es la **reducción fetal** o **reducción embrionaria**. Se trata de una técnica en la que se interrumpe el desarrollo de uno o más fetos durante una gestación múltiple. Existen múltiples métodos, como la infusión de cloruro potásico, la embolización o la ablación por radiofrecuencia, entre otros.

La reducción fetal fue desarrollada con la idea de ser utilizada en aquellos casos en los que la gestación múltiple pudiera suponer un elevado riesgo de mortalidad para la madre o los fetos (40). Sin embargo, el aumento de pacientes que se someten a TRA ha hecho la ESHRE recomiende la reducción fetal como estrategia considerada en aquellas pacientes que hayan recibido una transferencia de múltiples embriones, con el objetivo de reducir los riesgos de morbimortalidad asociados. También recomienda la firma de un consentimiento informado de aquellas pacientes que van a recibir la transferencia de múltiples embriones, dejando por escrito que tienen información sobre los posibles riesgos. Sin embargo, la ESHRE no recomienda la transferencia de varios embriones en vistas de realizar una reducción fetal en lugar de realizar una eSET (20).

A pesar de las múltiples estrategias que se han desarrollado con el fin de disminuir la tasa de gestaciones múltiples, en el **HURH** se han indicado cuatro reducciones fetales tras inseminación artificial durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2012 y 2023: una reducción

fetal en gestación de orden 5 (2012), una gestación de orden 6 (2013), una gestación cuádruple (2016) y, por último, una gestación triple (2019). En ningún caso se ha tenido que indicar una reducción embrionaria tras FIV en el HURH, pues los casos en los que se han transferido 3 embriones han sido anecdóticos, y muy al inicio de la actividad (antes de 2015).

6. CONCLUSIONES

- Se ha demostrado que la **eSET** presenta múltiples ventajas con respecto a la transferencia de más de un embrión, no solo por la **reducción de la tasa de gestación múltiple** y de las complicaciones que se asocian a ella, sino también por la **reducción del coste** que supone para la Seguridad Social el correcto seguimiento de estas pacientes, permitiendo utilizar esos recursos en otras estrategias para mejorar nuestro estado de bienestar.
- Se ha demostrado que el **cultivo embrionario hasta estadio de blastocisto** y la **vitrificación** como técnica de criopreservación, así como la utilización de la **tecnología time-lapse** en la valoración de los preembriones y la implantación del **test genético preimplantacional de aneuploidías (PGT-A)**, permiten la evolución y el desarrollo de la eSET como técnica de elección de transferencia embrionaria.
- La **eSET** se ha establecido como técnica de transferencia embrionaria de elección en nuestro país gracias a las recomendaciones de la SEF y otras organizaciones de salud reproductiva.
- Los resultados obtenidos de la recogida de datos de la **actividad realizada en el HURH entre los años 2012 y 2022** muestran el cambio en la política de transferencia embrionaria, siendo la eSET la técnica más utilizada y, por consiguiente, viéndose reducida la tasa de gestaciones múltiples del hospital.
- Sin embargo, a pesar de que existe una clara disminución de la proporción de gestaciones múltiples a lo largo del tiempo, el porcentaje de partos múltiples sigue siendo lo suficientemente significativo como para que se siga trabajando en estrategias para su descenso.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Navarro L, Romero Guadix B. Guías Clínicas SEF. Ciclos de FIV-ICSI: indicaciones, protocolos de estimulación ovárica.
2. Cabello Y, Granados Martínez L. Guías Clínicas SEF. Ciclos de FIV-ICSI: procedimientos de laboratorio.
3. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet [Internet]. 1978 [cited 2024 May 15];2(8085):366. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/79723/>
4. Clínica Dexeus. Victoria Anna, el primer bebé concebido por fecundación in vitro en España, cumple hoy 35 años | Dexeus Mujer [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.dexeus.com/quienes-somos/sala-de-prensa/comunicados-de-prensa/victoria-anna-primer-bebe-probeta-espana>
5. EL PAÍS. Primer embarazo por fertilización 'in vitro' en un centro sanitario público | Sociedad | EL PAÍS [Internet]. [cited 2024 May 15].
Available from: https://elpais.com/diario/1985/01/11/sociedad/474246002_850215.html#
6. Rodríguez Rodríguez F, Guillén Quilez JJ, Rodríguez-Aranda A. Guías Clínicas SEF. Inseminación artificial con semen de donante.
7. Mandourah S, Badeghiesh A, Baghlaif H, Dahan MH. How does the need for IVF affect pregnancy complications among multiple gestations? The study of a large American population database including almost 100,000 multiple gestations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 May 15];21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38125711/>
8. Deloitte. El coste público de los embarazos múltiples en España.
9. Reimundo P, Gutierrez Romero JM, Rodriguez Perez T, Veiga E. Transferencia embrionaria única: estrategia clave para reducir el riesgo de embarazo múltiple en reproducción humana asistida. Advances in Laboratory Medicine [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 May 15];2(2):189. Available from: <https://pmc/articles/PMC10197402/>
10. BOE-A-2006-9292 Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/05/26/14/con>
11. EURO PERISTAT. EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe from 2015 to 2019.
12. SEF. Registro Nacional de Actividad 2021. Registro SEF. INFORME ESTADÍSTICO DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA 2021.
13. SEF. Sociedad Española de Fertilidad - SEF - Aumenta un 33% los nacimientos por reproducción asistida en España, según el registro de actividad de 2021 [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: https://www.sefertilidad.net/?seccion=blog&subSeccion=detalleBlog&id=O9prsUk_Y20sr1GCV7wHxCrMBAQXlxjXNICegOsXXg&title=Aumenta+un+33%25+los+nacimientos+por+reproducci%C3%B3n+asistida+en+Espa%C3%B1a%2C+seg%C3%BAn+el+registro+de+actividad+de+2021
14. Izquierdo A, Spies K. Guías Clínicas SEF: Complicaciones clínicas de las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA): diagnóstico y abordaje.
15. Instituto Nacional de Estadística. Partos por residencia de la madre, multiplicidad y mes del parto. (31969) [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=31969>
16. Committee of the Society for Reproductive Endocrinology P, Quality Assurance Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology I, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine the. Multiple gestation associated with infertility therapy: a committee

- opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 May 15];117(3):498–511. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028221023025/fulltext>
17. Carrillo Martínez M del M, Shahrour Romera B, Ortega Pérez E. Repercusiones maternas y fetales del embarazo múltiple. Revisión de la evidencia. Available from: <http://www.index-f.com/para/n22/000.php>
 18. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de Asistencia Práctica: Guía de asistencia en la muerte perinatal.
 19. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Evensen KAI, Haaramo P. Adult outcomes of being born late preterm or early term – What do we know? *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 May 15];24(1):66–83. Available from: <http://www.sfnmjournals.com/article/S1744165X18301276/fulltext>
 20. ESHRE. Number of embryos to transfer during FIV/ICSI. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology [Internet]. Available from: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Embryo-transfer>.
 21. BOE-A-2015-11430 Real Decreto Legislativo 2/2015, de 23 de octubre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores. [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-11430&p=20240112&tn=1#a48>
 22. Seguridad Social. Seguridad Social: Prestaciones / Pensiones de Trabajadores [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.seg-social.es/wps/portal/wss/internet/Trabajadores/PrestacionesPensionesTrabajadores/10967/33761#40835>
 23. Sunderam S, Boulet SL, Jamieson DJ, Kissin DM. Effects of patient education on desire for twins and use of elective single embryo transfer procedures during ART treatment: A systematic review. *Reprod Biomed Soc Online* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 May 15]; 6:102. Available from: </pmc/articles/PMC6287049/>
 24. Guillermo Socas A. CULTIVO A BLASTOCISTO EN LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA | Revista Asebir [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://revista.asebir.com/cultivo-a-blastocisto-en-la-reproduccion-asistida/>
 25. Eftekhar M, Mohammadi B, Tabibnejad N, Mortazavi Lahijani M. Frozen-thawed cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in high responder patients. *Zygote* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 15];28(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32847635/>
 26. Glujovsky D, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Ciapponi A, Cornelisse S, Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022 May 19 [cited 2024 May 15];2022(5). Available from: </pmc/articles/PMC9119424/>
 27. Reguera-Cabezas M, Cayón-De Las Cuevas J, Reguera-Cabezas M, Cayón-De Las Cuevas J. Deseados pero abandonados: el incierto destino de los embriones criopreservados. *Rev Bioet Derecho* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 May 15];(53):139–57. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-58872021000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 28. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, Labarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 May 15];23(2):139–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27827818/>
 29. Wei D, Liu JY, Sun Y, Shi Y, Zhang B, Liu JQ, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Mar 30 [cited 2024 May 15];393(10178):1310–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827784/>
 30. Cuevas Saiz I, Carme Pons Gatell M, Vargas MC, Delgado Mendive A, Rives Enedáguila N, Moragas Solanes M, et al. The Embryology Interest Group: updating ASEBIR's morphological

- scoring system for early embryos, morulae and blastocysts. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica*. 2018 Jan 1;5(1):42–54.
31. Márquez-Hinojosa S, Noriega-Hoces L, Guzmán L. Time-Lapse Embryo culture: A better understanding of embryo development and clinical application. *J Bras Reprod Assist*. 2022;26(3):432–43.
 32. Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, van Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Sep 8 [cited 2024 May 15];2020(9). Available from: [/pmc/articles/PMC8094272/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158813/)
 33. Tobias T, Sharara FI, Franasiak JM, Heiser PW, Pinckney-Clark E. Promoting the use of elective single embryo transfer in clinical practice. *Fertil Res Pract* [Internet]. 2016 Dec [cited 2024 May 15];2(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5424309/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158813/)
 34. Mehta V, Patel J, Gupta R, Shah S, Banker M. One Plus One Is Better Than Two: Cumulative Reproductive Outcomes Are Better after Two Elective Single Blastocyst Embryo Transfers Compared to One Double Blastocyst Embryo Transfer. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 May 15];11(2):161–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158813/>
 35. HFEA. Our campaign to reduce multiple births | HFEA [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.hfea.gov.uk/about-us/our-campaign-to-reduce-multiple-births/>
 36. A report by the National Guideline Alliance about twin pregnancy costing Commissioned by: The Human Fertilisation and Embryology Authority, The British Fertility Society, The Multiple Births Foundation and Fertility Network UK Commissioned by: The Human Fertilisation and Embryology Authority, The British Fertility Society, The Multiple Births Foundation and Fertility Network UK [Internet]. Available from: <https://ifqlive.blob.core.windows.net/umbraco->
 37. Sociedad Española de Fertilidad - SEF [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=laSEF&subSeccion=laSEF>
 38. Bendsdorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, Koks CAM, Oosterhuis GJE, Hoek A, et al. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *The BMJ* [Internet]. 2015 Jan 9 [cited 2024 May 15];350. Available from: [/pmc/articles/PMC4288434/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158813/)
 39. American Society for Reproductive Medicine. Los fármacos para la fertilidad y el riesgo de partos múltiples [Internet]. Available from: www.asrm.org.
 40. Evans MI, Curtis J, Evans SM, Britt DW. Fetal reduction and twins. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022 Mar 1;4(2):100521.

ANEXOS

ANEXO I: TABLAS

IAC	SEXTUPLE	QUÍNTUPLE	CUADRUPLE	TRIPLES	GEMELARES	ÚNICOS	TOTALES	% múltiples
2012	0	1	0	0	1	22	24	8
2013	1	0	0	0	1	22	23	9
2014	0	0	0	0	0	16	16	0
2015	0	0	0	0	3	15	18	17
2016	0	0	0	0	2	18	20	10
2017	0	0	0	0	0	13	13	0
2018	0	0	0	0	4	17	21	19
2019	0	0	0	0	2	24	26	8
2020	0	0	0	0	1	7	8	13
2021	0	0	0	0	1	11	12	8
2022	0	0	0	0	3	15	18	17

Tabla 1. Gestaciones por orden, totales y porcentaje de múltiples en IAC en el periodo de 2012 a 2022 en el HURH de Valladolid.

IAD	CUÁDRUPLE	TRIPLE	GEMELARES	ÚNICOS	TOTALES	%múltiples
2012	0	0	0	12	12	0
2013	0	0	0	10	10	0
2014	0	0	2	4	6	33
2015	0	0	2	5	7	40
2016	1	0	1	3	5	40
2017	0	0	4	11	15	27
2018	0	0	0	9	9	0
2019	0	1	0	16	17	6
2020	0	0	2	10	12	17
2021	0	0	0	21	21	0
2022	0	0	3	13	16	19

Tabla 2. Gestaciones por orden, totales y porcentaje de múltiples en IAD en el periodo de 2012 a 2022 en el HURH de Valladolid.

Embriones	1	2	3	TOTAL	% de 1	% de 2	% de 3
2012	1	22	1	24	4	92	4
2013	3	25	1	29	10	86	3
2014	3	16	1	20	15	80	5
2015	3	17	1	21	14	81	5
2016	2	22	0	24	8	92	0
2017	8	27	0	35	23	77	0
2018	16	37	0	53	30	70	0
2019	17	8	0	25	68	32	0
2020	10	4	0	14	71	29	0
2021	14	2	0	16	88	13	0
2022	26	0	0	26	100	0	0

Tabla 3: Transferencias por número y porcentaje de preembriones transferidos por ciclo en FIV en fresco en el periodo de 2012 a 2022 en el HURH de Valladolid.

Embriones	1	2	3	TOTAL	% de 1	% de 2	% de 3
2012	0	2	0	2	0	100	0
2013	0	4	0	4	0	100	0
2014	1	7	1	9	11	78	0
2015	4	11	0	15	27	73	0
2016	9	14	0	23	39	61	0
2017	15	14	0	29	52	48	0
2018	25	31	0	56	45	55	0
2019	33	22	0	55	60	40	0
2020	31	10	0	41	76	24	0
2021	51	3	0	54	94	6	0
2022	76	2	0	78	97	3	0

Tabla 4: Transferencia por número y porcentaje de preembriones transferidos por ciclo en criotransferencia FIV en el periodo de 2012 a 2022 en el HURH de Valladolid.

FIV	GEMELARES	ÚNICOS	TOTALES	% ÚNICOS	% GEMELAR
2012	2	22	24	92	8
2013	3	26	29	90	10
2014	2	18	20	90	10
2015	3	18	21	86	14
2016	5	19	24	79	21
2017	5	30	35	86	14
2018	3	50	53	94	6
2019	2	23	25	92	8
2020	1	13	14	93	7
2021	0	16	16	100	0
2022	0	26	26	100	0

Tabla 5: Gestaciones por orden, totales y porcentajes de únicos y múltiples en ciclos de FIV en fresco en el periodo de 2012 a 2022 en el HURH de Valladolid.

CRIOT	GEMELARES	ÚNICOS	TOTALES	% ÚNICOS	% GEMELAR
2012	0	2	2	100	0
2013	1	3	4	75	11
2014	2	7	9	78	13
2015	1	14	15	93	4
2016	1	22	23	96	3
2017	5	24	29	83	9
2018	7	49	56	88	13
2019	7	48	55	87	17
2020	3	38	41	93	6
2021	1	53	54	98	1
2022	1	77	78	99	1

Tabla 6: Gestaciones por orden totales y porcentajes de únicos y múltiples en ciclos de criotransferencia FIV en el periodo de 2012 a 2022 en el HURH de Valladolid.

Estadio embrión	D+2	D+3	D+4	D+5/6	TOTAL	% D+2	% D+3	%D+4	% D+5/6
2014	6	12	1	1	20	30	60	5	5
2015	8	11	2	0	21	38	52	8	0
2016	3	16	2	3	24	13	67	6	13
2017	5	24	3	3	35	14	69	6	9
2018	12	33	6	2	53	23	62	24	4
2019	0	20	2	3	25	0	80	14	12
2020	3	6	2	3	14	21	43	13	21
2021	0	3	1	12	16	0	19	4	75
2022	1	2	3	20	26	4	8	12	77

Tabla 7: Día de estadio del preembrión, totales y porcentajes de preembriones transferidos en FIV en fresco en el periodo de 2014 a 2022 en el HURH de Valladolid.

Estadio embrión	D+2	D+3	D+4	D+5/6	TOTAL	% D+2	% D+3	%D+4	% D+5/6
2014	1	2	1	5	9	11	22	11	56
2015	7	5	2	1	15	47	33	13	7
2016	4	10	2	6	23	17	43	9	26
2017	2	6	1	20	29	7	21	3	69
2018	4	23	2	27	56	7	41	4	48
2019	2	26	1	26	55	4	47	2	47
2020	0	13	0	28	41	0	32	0	68
2021	0	18	1	35	54	0	33	2	65
2022	1	10	3	64	78	1	13	4	82

Tabla 8: Día de estadio del preembrión, totales y porcentajes de preembriones transferidos en criotransferencia FIV en el periodo de 2014 a 2022 en el HURH de Valladolid.

GESTACIÓN MÚLTIPLE TRAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA: IMPORTANCIA SOCIOSANITARIA DE SU DESCENSO Y ANÁLISIS EN NUESTRO MEDIO



Autor: Alejandro Mediavilla Merino
Tutor: Dra. Ana-Belén Rodríguez Bújuz



Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina.
 Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia

INTRODUCCIÓN

El aumento del uso de las TRA como consecuencia del retraso del inicio del plan reproductivo de las personas ha provocado un aumento en la tasa de **gestaciones múltiples**. Esto no solo implica mayor **riesgo para la salud tanto de la madre como del recién nacido**, sino también un **elevado coste para la Seguridad Social**. Por este motivo se han desarrollado estrategias que permiten reducir la tasa de gestaciones múltiples, entre las que destaca la **transferencia embrionaria única electiva o elective single embryo transfer (eSET)**.

Palabras clave: Técnica de reproducción humana asistida (TRA), gestación múltiple, transferencia embrionaria única (SET), transferencia embrionaria única electiva (eSET).

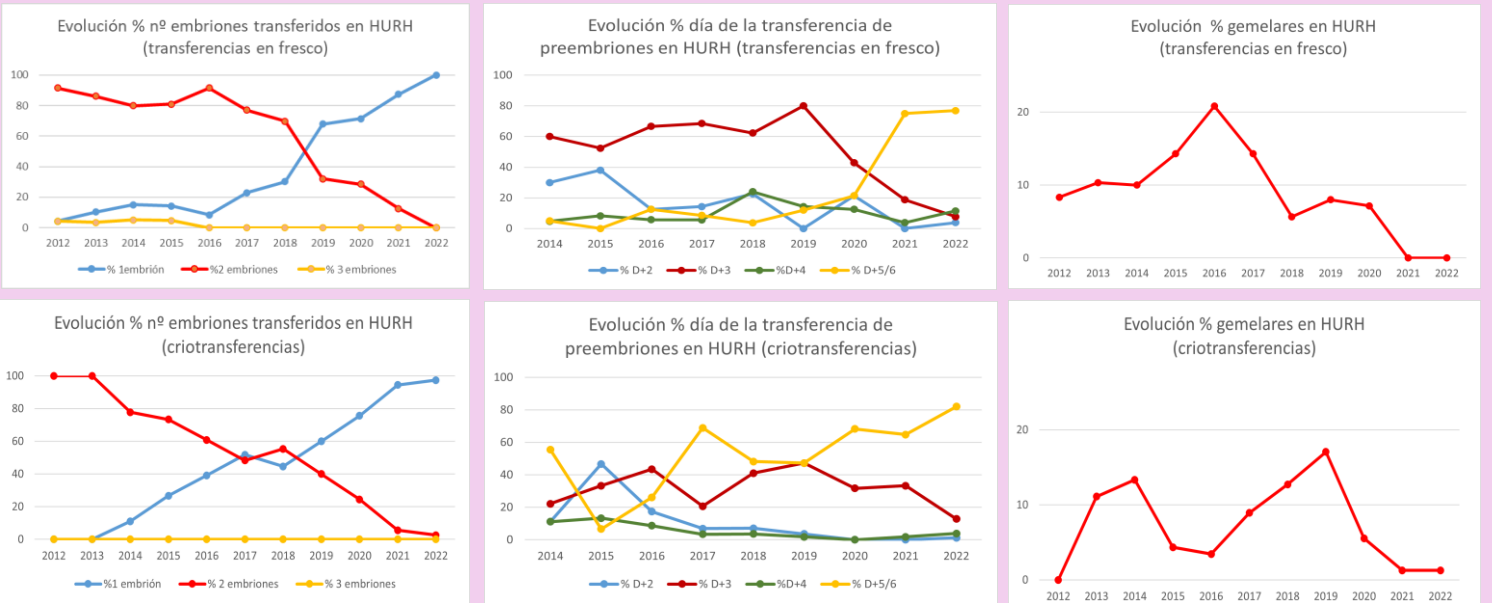
OBJETIVOS

- **Exponer el impacto que implica la gestación múltiple** tanto en el riesgo para la salud como el gasto económico que conlleva.
- **Describir las estrategias desarrolladas** para prevenir esta complicación y aumentar la tasa de éxito de las TRA.
- **Analizar la evolución de tasa de múltiples en nuestro medio** a partir de resultados obtenidos en el HURH entre 2012-2022.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Bibliografía:** PubMed como principal base de datos, entre otras.
- **Análisis de datos:** Base de datos de la **Sección de Reproducción del HURH** y del último registro publicado de la **Sociedad Española de Fertilidad (SEF) 2021**.

RESULTADOS



DISCUSIÓN

RIESGOS PERINATALES	MÚLTIPLE (%)	ÚNICO (%)	OR (95% IC)
PRETÉRMINO	56,2	21,4	8,3
BAJO PESO	52,3	8,7	10,6
INGRESO UCI	37,5	9,0	6,5

RIESGOS MATERNOS	MÚLTIPLE (%)	ÚNICO (%)	OR (95% IC)
CESÁREA	76,6	45,5	3,7
PARTO PRETÉRMINO	69,1	17,2	6,3
SÍNDROMES HIPERTENSIVOS	12,1	5,6	2,0

TIPO DE EMBARAZO	ATENCIÓN SANITARIA	PRESTACIONES SOCIALES	TOTAL
Embarazo sencillo	4000€	5.350€	9.350€
Embarazo múltiple	13.300€	10.350€	23.650€
Ratio M:S	3,3	1,9	2,5

Figuras 1 y 2: Riesgos maternos, perinatales y costes de gestación única y múltiple.

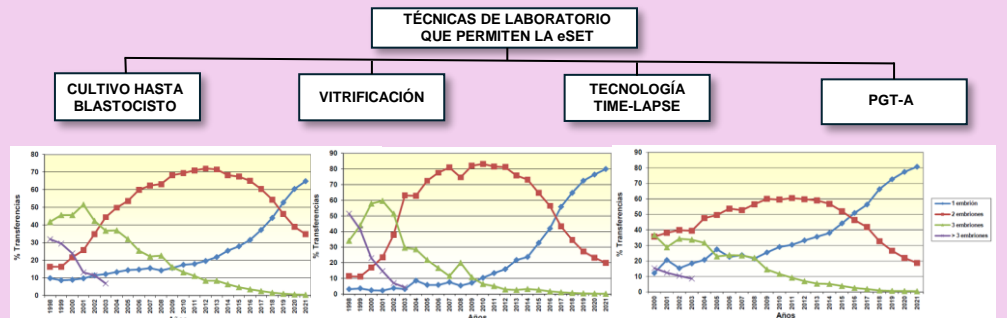


Figura 3: Evolución nº de preembriones procedentes de oocitos propios y de donante transferidos por ciclo de FIV en fresco y por criotransferencia en España. SEF 2021.

CONCLUSIONES

- La **eSET** presenta ventajas en la reducción de la tasa de gestación múltiple y en el coste sociosanitario que conlleva.
- El cultivo hasta blastocisto, la vitrificación, la tecnología time-lapse y el PGT-A permiten el desarrollo de la eSET.
- El **HURH** muestra un cambio en la política de transferencia embrionaria y una reducción de su tasa de múltiples.

BIBLIOGRAFÍA:

- SEF. Registro Nacional de Actividad 2021. Registro SEF. INFORME ESTADÍSTICO DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA 2021.
- Deloitte. El coste público de los embarazos múltiples en España.
- EURO PERISTAT. EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe from 2015 to 2019.
- ESHRE. Number of embryos to transfer during FIV/ICSI. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology.