



IX. Prevención del embarazo múltiple asociado con tratamientos de infertilidad

1.0 CONCEPTO

Se utiliza el término prevención de embarazo múltiple asociado a tratamientos de infertilidad para significar con ello al conjunto de estrategias clínicas y terapéuticas utilizadas para evitar que durante el tratamiento de la paciente infértil se obtenga como resultado la concepción de dos o mas productos de la concepción.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos

Disminuir el índice de embarazo múltiple asociado con tratamientos de infertilidad tanto de baja como de alta complejidad.

2.2 Resultados

Con la aplicación oportuna y efectiva de los lineamientos propuestos, se logrará una disminución en la frecuencia de embarazo múltiple asociado a tratamientos de infertilidad, redundando en la disminución de la morbilidad y mortalidad materna y fetal.

2.3 Evidencia

Se investigó en las bases de datos de Medline y Cochrane en busca de los artículos publicados hasta febrero del 2010, bajo el concepto embarazo múltiple asociado con tratamientos de infertilidad.

2.4 Criterios de evidencia

La evidencia obtenida fue revisada y evaluada por comités *ad hoc* de sociedades de medicina reproductiva como

AMMR, ASRM, ESHRE y ALMER, quienes a su vez emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos

La aplicación de las recomendaciones de esta guía debe generar como resultado la disminución en la frecuencia de embarazo múltiple asociado a los tratamientos de infertilidad, mejorando el pronóstico del binomio madre-hijo.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

3.1 Recomendaciones en baja complejidad

Evaluación adecuada (completa) de cada caso en particular.

Explicación detallada a la pareja de las ventajas, desventajas, limitaciones y posibles complicaciones de la inducción de la ovulación, ya sea con o sin inseminación intrauterina. De la misma manera, las medidas posibles para prevenirlas y tratarlas, como disminuir o suspender la dosis del o los inductores de la ovulación, el convertir el caso en uno de alta complejidad (fertilización *in vitro*) o incluso la cancelación del ciclo.

Inducción de la ovulación realizada por un ginecólogo con experiencia en reproducción humana.

Monitoreo del crecimiento folicular adecuado.

No aplicar la GCh si se tienen más de 4 folículos >16 mm y pedir la abstinencia sexual a la pareja por una semana; la alternativa será convertir ese ciclo a uno de alta complejidad.

3.2 Recomendaciones en alta complejidad

El número de embriones transferidos debe ser acordado entre el médico especialista y la paciente, dando una explicación detallada de los posibles riesgos que conlleva el transferir un número determinado de embriones. Dejando

un consentimiento válidamente informado, por escrito, firmado.

Según la edad:

Para pacientes menores de 35 años quienes no tienen factores pronósticos desfavorables, se puede considerar transferir un sólo embrión. En caso de algunos factores pronósticos desfavorables, se puede considerar transferir no más de dos embriones, exceptuando circunstancias extraordinarias.

Para pacientes entre 35 y 37 años quienes no tienen factores pronósticos desfavorables, no más de 2 embriones en día 2 o día 3 post-fertilización podrían ser transferidos. En caso de algunos factores pronósticos desfavorables, se les pueden transferir 3 embriones en día 2 o día 3 post-fertilización o no más de dos embriones en estadio de blastocito.

Para pacientes entre 38 y 40 años de edad, quienes no tienen factores pronósticos desfavorables, no más de 3 embriones en día 2 o día 3 post-fertilización o de 2 embriones en estadio de blastocito pueden ser transferidos. El resto de las pacientes con este grupo de edad podrían recibir no más de 4 embriones en día 2 o día 3 post-fertilización o 3 embriones en estadio de blastocito.

Para pacientes mayores de 40 años de edad, no más de 4 embriones en día 2 o día 3 post-fertilización o 3 embriones en estadio de blastocito podrían ser transferidos.

Independientemente de la edad, existen algunas características que han sido asociadas con un pronóstico más favorable de embarazo y en quienes los criterios de número de embriones a transferir deberán ser más estrictos: Primer ciclo de fertilización *in vitro*, buena calidad embrionaria, basada en criterios morfológicos, exceso de embriones de buena calidad para criopreservación y pacientes con resultados favorables en ciclos previos de fertilización *in vitro*.

En los casos de pacientes con dos o más fallas de ciclos previos de fertilización *in vitro* o con factores pronósticos desfavorables, embriones adicionales pueden ser transferidos tomando en cuenta situaciones clínicas específicas.

En ciclos con donación de óvulos, la edad de la paciente donadora es la que se debe de tener en cuenta para valorar el número de embriones transferidos.

Todos los ciclos de programas de reproducción asistida de alta complejidad deben de ser monitorizados, valorando continuamente sus resultados y ajustando, de acuerdo con ellos, el número de embriones transferidos.

Mantener un programa de monitoreo continuo de resultados y programas de mejora continua en los aspectos de transferencia embrionaria y de criopreservación de gametos y embriones.

4.0 INTRODUCCIÓN

La incidencia de embarazos múltiples y de “alto orden fetal” (tres o más productos) se ha incrementado en las últimas cuatro décadas.

La gemelaridad es más común en afroamericanas, mujeres mayores de 35 años, mujeres con gran paridad y en aquellas parejas con antecedentes heredofamiliares de gemelos.^{1,2,3}

En el Registro Mundial de Centros de Reproducción Asistida se encuentran datos que confirman que en la década de los noventa se multiplicó por cuatro la incidencia de embarazos de trillizos en los países desarrollados. El número de embarazos gemelares se incrementó en 25% al ser comparada con la década previa.

Este incremento se ha relacionado significativamente con la utilización de gonadotropinas y los procedimientos de reproducción asistida de baja complejidad -como la inducción de la ovulación- y de alta complejidad, como la fertilización *in vitro*.⁴

El alto riesgo de complicaciones médicas, financieras y sociales, en especial por la morbilidad asociada con el nacimiento de los múltiples, hacen de esta situación un problema de salud pública.

Las complicaciones maternas más importantes asociadas a gestaciones múltiples son: preeclampsia, trabajo de parto y parto pretérmino y diabetes gestacional. Otras complicaciones que pueden ser incluidas son la colestasis, dermatosis, exceso de ganancia de peso, anemia, hiperémesis gravídica y exacerbación de síntomas gastrointestinales asociados al embarazo, incluyendo reflujo y constipación, pero también puede ser dolor crónico de espalda, disnea intermitente, laxitud postparto de la pared abdominal y hernias en la pared abdominal.

Entre las complicaciones fetales se pueden presentar polihidramnios como resultado del síndrome de transfusión gemelo-gemelo (receptor), además de anomalías neurológicas y gastrointestinales. Al contrario, oligohidramnios puede resultar en el síndrome de transfusión en el gemelo donador, acompañándose además de anomalías fetales renales y retardo en el crecimiento intrauterino. Las

inserciones en placenta previa y vasa previa son también complicaciones frecuentes en los embarazos múltiples. La hemorragia posparto y el desprendimiento de placenta pueden llegar a complicar 12% de los partos múltiples.

Por desgracia, el mayor porcentaje de la morbilidad y mortalidad perinatal en los embarazos múltiples y de alto orden fetal se debe a la prematuridad, particularmente a la restricción del crecimiento intrauterino.

Consecuencias a mediano y largo plazo de la prematuridad en productos de estos embarazos incluyen la parálisis cerebral, retinopatía por prematuridad y displasia broncopulmonar. Las consecuencias de la restricción del crecimiento intrauterino incluyen a la policitemia, hipoglucemia y enterocolitis necrosante. No está claro hasta qué punto el embarazo múltiple afecta por sí mismo el desarrollo neuromotor de los recién nacidos, aún en ausencia de complicaciones durante o después del embarazo. Sin embargo, en la madre, el exceso de estrés emocional, psicológico, físico, social e incluso el económico, aumentan el riesgo de depresión y ansiedad.

Persisten dudas si la multigestación, por sí misma, afecta el desarrollo neuromotor aún cuando no haya complicaciones perinatales; sin embargo, hay evidencia de que los niños producto de embarazos múltiples nacidos prematuramente tienen calificaciones menores de coeficiente intelectual y una mayor tendencia a problemas de conducta en comparación con niños producto de embarazos únicos.

Los costos derivados de los embarazos múltiples están directamente relacionados con la prematuridad y las consecuencias de ésta: terapias de rehabilitación, cuidado y tratamiento médicos crónicos, así como en ciertos casos la educación especial a corto, mediano y largo plazos de estos niños.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

El objetivo de los tratamientos de infertilidad es el nacimiento de un niño sano. Sin embargo, los embarazos múltiples son una complicación relativamente frecuente de las técnicas de reproducción asistida, ya sea de alta o baja complejidad, llevando con ello a un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad.

Los principales factores del alto índice de embarazo múltiple y de alto orden fetal se derivan del conflicto emocional, tanto de los pacientes como del médico y la

falta de información. Las parejas con problemas de infertilidad generalmente tienen, por un lado, “urgencia” por lograr el embarazo y por otro, desconocen la dimensión e implicaciones reales del embarazo múltiple, por lo que prácticamente exigen tratamientos cada vez más agresivos para lograr su propósito con mayor celeridad. Si, aunado a lo anterior, se toma en consideración el costo –físico, social, emocional y económico de cada tratamiento– se entiende que la pareja encuentre fácil el pedir un embarazo múltiple en el menor tiempo posible. Los médicos, al sentirse presionados por la pareja misma para lograr el embarazo, pero también por el entorno social de la misma e incluso por sus mismos colegas para mantener un nivel de “éxitos” adecuado, fácilmente caen en la tentación de sobretratar a las parejas, incrementando con esto el riesgo de embarazo múltiple y de alto orden fetal.

El embarazo múltiple o de alto orden fetal alejan a todos del objetivo principal de los tratamientos de fertilidad.

Los deseos de las parejas con infertilidad y los de los médicos deberán equilibrarse con el riesgo del embarazo múltiple y sus consecuencias.

6.0 CONDICIONES ESPECÍFICAS PARA PREVENCIÓN DEL EMBARAZO MÚLTIPLE ASOCIADO CON TRATAMIENTOS DE INFERTILIDAD

6.1 Baja complejidad

Cuando una paciente se somete a inducción de la ovulación no se puede controlar el número de óvulos que serán fertilizados ni el número de embriones que se implantarán, por lo que es muy importante mantener un número reducido de folículos en crecimiento.

La inducción de la ovulación (reproducción asistida de baja complejidad) es responsable por el mayor porcentaje de embarazos múltiples y de alto orden fetal. Se ha documentado que estos procedimientos de baja complejidad son responsables incluso de 70% de los embarazos triples, en comparación con el 24% de los que ocurren en las técnicas de reproducción de alta complejidad.

El objetivo final en cuanto a la respuesta folicular a la inducción de la ovulación variará según el contexto clínico de cada caso (edad, diagnóstico, tiempo de infertilidad, etc.); sin embargo, idealmente no deberá ser nunca mayor de cuatro folículos.

Se han establecido una serie de criterios y recomendaciones; sin embargo, no han sido efectivos reduciendo la

frecuencia de embarazo múltiple debido, principalmente, a la falta de aplicación de los mismos.

Recomendaciones

- * Evaluación adecuada (completa) de cada caso en particular. Esto deberá incluir, al menos, espermograma, histerosalpingografía, perfil hormonal ginecológico (FSH, LH, estradiol y prolactina en días 3-5 del ciclo).
- * Explicación detallada a la pareja de las ventajas, desventajas, limitaciones y posibles complicaciones de la inducción de la ovulación, ya sea con o sin inseminación intrauterina. De la misma manera, las medidas posibles para prevenirlas y tratarlas, como disminuir o suspender la dosis del o los inductores de la ovulación, el convertir el caso en uno de alta complejidad (fertilización *in vitro*) o incluso la cancelación del ciclo.
- * Inducción de la ovulación efectuada por un ginecólogo con experiencia en reproducción humana.
- * Monitoreo del crecimiento folicular tan frecuente como cada caso lo amerite, siendo el mínimo dos ultrasonidos vaginales.
- * No aplicar la GCh si se tienen más de 4 folículos mayores de 16 mm y pedir la abstinencia sexual a la pareja por una semana; la alternativa será convertir ese ciclo en uno de alta complejidad.

6.2 Alta complejidad

En el caso de la alta complejidad (fertilización *in vitro*), es común la percepción de que a mayor número de embriones transferidos, será mayor el índice de embarazo. Sin embargo, no es así como ocurren las cosas. Aunque en general también se puede fijar la posición de no transferir más de cuatro embriones, también se debe individualizar cada caso particular. Se deberán tomar en cuenta el día post-fertilización en que se llevará a cabo la transferencia embrionaria, el número total de embriones el día de la transferencia y la calidad de cada embrión a transferir.

Los datos publicados recientemente demuestran que la disminución en el número de embriones transferidos ha tenido un impacto clínico sobre el porcentaje de embarazos múltiples. En países del primer mundo, el número de embarazos de alto orden resultados de ciclos de reproduc-

ción asistida ha disminuido de 7% en 1996 a 3.8% en el año 2002, y a 3.2% en 2003, mientras que el porcentaje de embarazos gemelares se ha mantenido en aproximadamente 31%. En Latinoamérica, según datos de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (RED LARA), el índice de embarazo múltiple (gemelar) ha variado de 20.3% de todos los casos de FIV/ICSI/GIFT entre 1991 y 2003 a 20.5% en el año 2007. Y los embarazos de alto orden fetal han variado de 8.2% para los años entre 1999 y 2003 a 3.1% en 2007.

El índice global de multigestación (embarazos gemelares + embarazos de alto orden fetal) reportado en la RED LARA ha sido como se puede leer en el Cuadro 1.

Existen varios reportes en la literatura que han demostrado que utilizar parámetros específicos de concentraciones de estradiol y criterios ultrasonográficos no previene el embarazo múltiple.

Recomendaciones

A pesar de la controversia existen varias medidas sugeridas para disminuir el embarazo múltiple y de alto orden fetal en los programas de reproducción asistida de alta complejidad.

El número de embriones transferidos debe ser acordado entre el médico especialista y la paciente, dando una explicación detallada de los posibles riesgos que conlleva el transferir un número determinado de embriones. Dejando un consentimiento por escrito.

Según la edad

En pacientes menores de 35 años de edad, sin factores pronóstico desfavorables, puede considerarse transferir un solo embrión. En caso de algunos factores pronósticos desfavorables, puede pensarse en transferir no más de dos embriones, salvo circunstancias extraordinarias.

En pacientes entre 35 y 37 años sin factores pronósticos desfavorables pueden transferirse no más de dos embriones en los días 2 o día 3 postfertilización. En caso de algún o algunos factores pronósticos desfavorables pueden transferirse 3 embriones en los días 2 o 3 postfertilización o no más de dos embriones en estadio de blastocito.

En pacientes entre 38 y 40 años de edad, sin factores pronóstico desfavorables, pueden transferirse no más de tres embriones en los días 2 o 3 postfertilización o dos embriones en estadio de blastocito. El resto de las pacientes en este grupo de edad podrían recibir no más de 4

embriones en día 2 o día 3 post-fertilización o 3 embriones en estadio de blastocisto.

En pacientes mayores de 40 años de edad pueden transferirse no más de 4 embriones en los días 2 o 3 postfertilización o 3 embriones en estadio de blastocisto.

Independientemente de la edad, existen algunas características que han sido asociadas con un pronóstico más favorable de embarazo y en quienes los criterios de número de embriones a transferir deberán ser más estrictos: primer ciclo de fertilización *in vitro*, buena calidad embrionaria basada en criterios morfológicos, exceso de embriones de buena calidad para criopreservación y pacientes con resultados favorables en ciclos previos de fertilización *in vitro*.

En los casos de pacientes con dos o más fallas de ciclos previos de fertilización *in vitro* o con factores pronóstico desfavorables, embriones adicionales pueden ser transferidos tomando en cuenta situaciones clínicas específicas.

En ciclos con donación de óvulos, la edad de la paciente donadora es la que se debe de tener en cuenta para valorar el número de embriones transferidos.

Todos los ciclos de programas de reproducción asistida de alta complejidad deben de ser monitorizados, valorando continuamente sus resultados y ajustando de acuerdo con el número de embriones transferidos.

Mantener un programa de monitoreo continuo de resultados y programas de mejora continua en los aspectos de transferencia embrionaria y de criopreservación de gametos y embriones.

7.0 CONCLUSIÓN

La incidencia de embarazo múltiple y de alto orden fetal se ha incrementado en las últimas décadas debido a los

avances médicos y tecnológicos y a nuestra disposición para tratar enfermedades.

Los embarazos múltiples y de alto orden fetal implican un costo personal, de pareja, médico, social y económico muy alto, por lo que es imprescindible tomar medidas para reducir su frecuencia.

En reproducción humana existen técnicas de alta y de baja complejidad para tratar la infertilidad.

Los tratamientos de reproducción humana de baja complejidad, específicamente la inducción de la ovulación, son los principales responsables del incremento en el índice de embarazo múltiple y de alto orden fetal. Por desgracia, estos tratamientos también son de baja complejidad pero con mayor dificultad para hacer efectivas las medidas preventivas del embarazo múltiple y de alto orden fetal.

Los tratamientos de reproducción humana de alta complejidad son más fácilmente susceptibles de controlar para evitar el embarazo múltiple y de alto orden fetal: reducir el número de embriones a transferir según la edad de la paciente, los factores pronóstico desfavorables y la calidad embrionaria. El hacer ajustes continuos según los resultados de cada centro, así como mantener un programa de mejora continua en criopreservación de gametos y embriones facilitará lograr el objetivo.

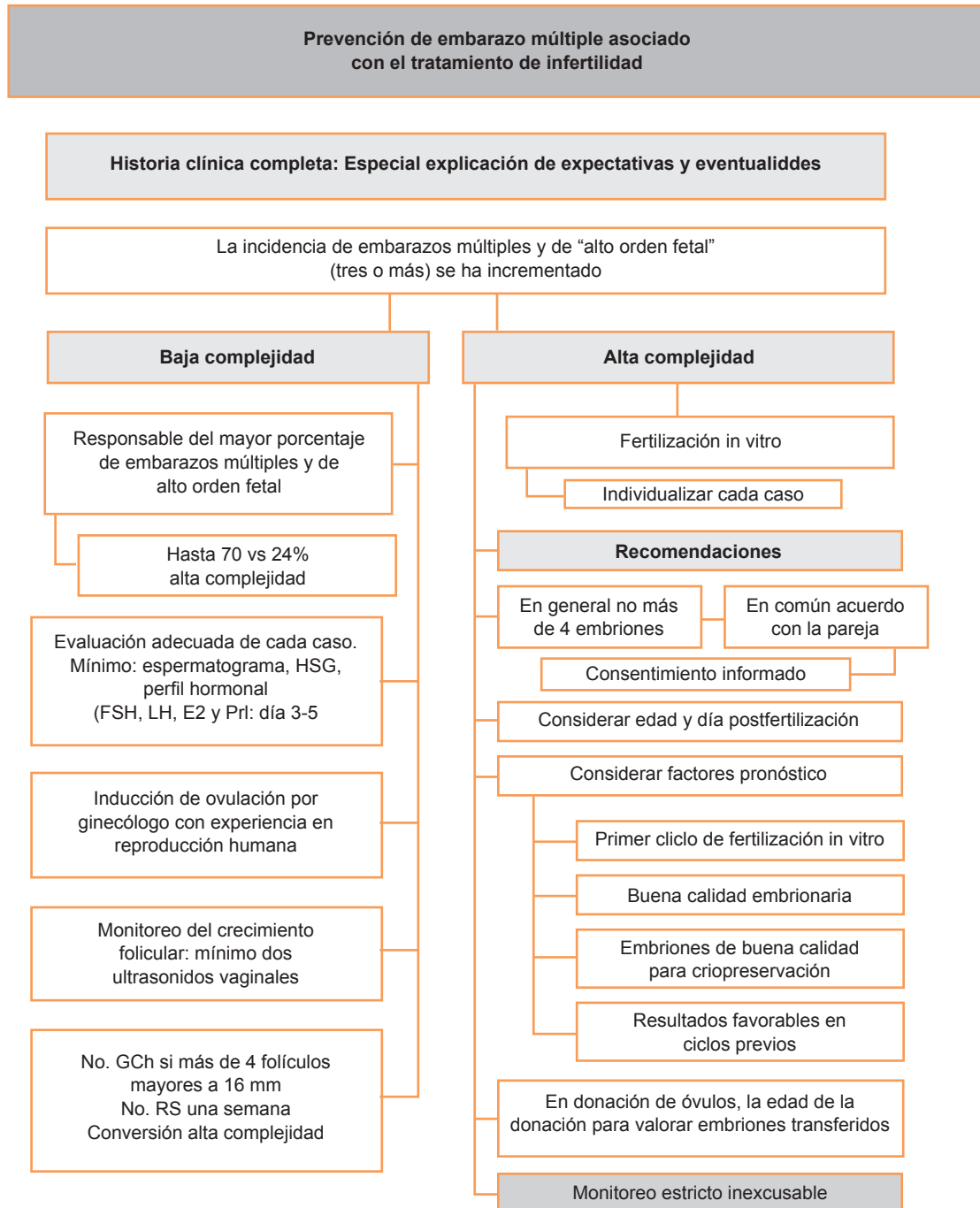
8.0 CUADROS

8.1 Cuadro 1. Índice global de multigestación en Latinoamérica.

Índice global de multigestación (gemelares y triples o más)

Año	1999	2000	2001	2002	2003	2004
%	28.5	30.2	29.8	30.4	31.4	23.6

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO



10.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Norwitz ER. Multiple Pregnancy: Trends Past, Present, And Future. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1998;9:351-369.
2. Kiely JL, Kleinman JC, Kiely M. Triplets and higher-order multiple births. Time trends and infant mortality. *Am J Dis Child* 1992;146: 862-868.
3. White C, Wyshak G. Inheritance in human dizygotic twinning. *N Engl J Med* 1964;271:1003-1005.
4. Derom C, Vlietinck R, Derom R, Van Den Berghe H, Thiery M. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet* 1987;2:170.
5. American College Of Obstetricians And Gynecologists. Special Problems Of Multiple Gestation. ACOG Educational Bulletin 253. Washington: ACOG, November, 1998.
6. Seoud MA, Toner JP, Kruithoff C, Muasher SJ. Outcome of twin, triplet, and quadruplet in vitro fertilization pregnancies: The Norfolk Experience. *Fertil Steril* 1992;57:825-834.
7. Albrecht JL, Tomich PG. The maternal and neonatal outcome of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1551-1556.
8. Kauppila A, Jouppila P, Koivisto M, et al. Twin pregnancy: a clinical study of 335 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1975;44:5-12.
9. Strong TH, Brar HS. Placenta previa in twin gestations. *J Reprod Med* 1989;34:415-416.
10. Benirschke K. The biology of the twinning process: how placenta influences outcome. *Semin Perinatol* 1995;19:342-350.
11. Albrecht JL, Tomich PG. The maternal and neonatal outcome of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1551-1556.
12. Tallo CP, Vohr B, Oh W, Rubin LP, et al. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995;127:794-800.
13. Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. *Hum Reprod* 1998;13:1702-1705.
14. D'Alton ME, Mercer BM. Antepartum management of twin gestation: ultrasound. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:42-51.
15. Merenkov KE. Psychiatric considerations after the birth of multiples. In: Keith LG, Papiernik E, Keith DM, Luke B, eds. *Multiple Pregnancy*. New York: Parthenon Publishing Group, 1995;573-581.
16. Gibbons W. Continuous quality improvement and assisted reproductive technology multiple gestations: some progress, some answers, more questions. *Fertility and Sterility* 2007;88(2).
17. The Practice Committee Of The Asrm. Multiple Pregnancy Associated With Infertility Therapy. *Fertility and Sterility* 2006; 86, Suppl 4.
18. The Practice Committee Of The Asrm. Guidelines On Number Of Embryos Transferred. *Fertility and Sterility* 2006;86, Suppl 4.
19. Gleicher N. Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *New England Med* 2000;343(1).
20. Reynolds MA. Trends in embryo transfer practices and multiple gestation for ivf procedures in the USA, 1996-2002. *Human Reproduction* 2006;21(3):694-700.
21. Aafke PA, Van Montfoort. In: Unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2006;21(2):338-343.
22. The Eshre Capri Workshop Group. Multiple Gestation Pregnancy. *Human Reproduction* 2000;15(7):1856-1864.
23. Eshre Campus Course Report. Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. *Human Reproduction* 2001;16(4):790-800.