

11204



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES**

**FACTORES DE RIESGO PARA EMBARAZO MÚLTIPLE EN  
PACIENTES SOMETIDAS A FIVTE; EXPERIENCIA  
DE UN INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUBESPECIALISTA EN**

**BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**P R E S E N T A  
DR. SERGIO ESTÉVEZ GONZÁLEZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. GREGORIO PÉREZ PALACIOS**

**TUTOR**

**DR. GERARDO BARROSO VILLA**

**ASESORES**

**DRA. ESTHER CASANUEVA Y LÓPEZ**

**BIOL. EVA VEGA HERNÁNDEZ**

**MÉXICO, D.F.**

**2005**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**



**DIRECCION DE ENSEÑANZA**

0348634



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

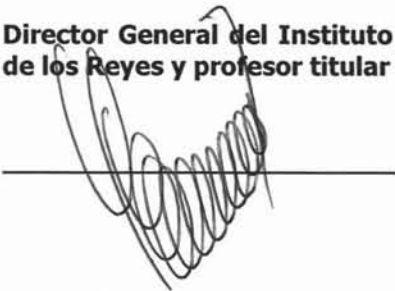
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. Gregorio Pérez Palacios**

**Director General del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes y profesor titular del Curso de Biología de la Reproducción**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

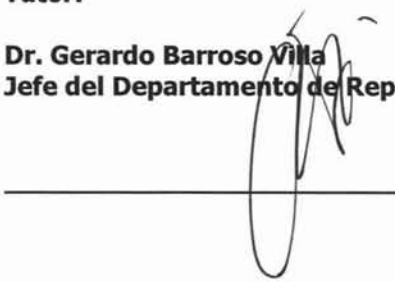
NOMBRE: Sergio Estévez González

FECHA: 30 sept - 2015

FIRMA: 

**Tutor:**

**Dr. Gerardo Barroso Villa**  
**Jefe del Departamento de Reproducción Asistida**



**Dr. Ricardo García Cayazos**  
**Encargado de la Dirección de Enseñanza**



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## **Agradecimientos**

A DIOS,

Por estar junto a mí en todo momento y por enseñarme el máximo deseo del ser humano, un hijo.

A mis Padres,

Por apoyar siempre mis decisiones y ser el mejor ejemplo de mi vida.

A mi esposa,

Por ser mi deseo de superación de cada día, un gran ejemplo de dedicación y respeto al trabajo y por su apoyo incondicional en mis proyectos profesionales. Pero sobretodo, por permitirme no estar a su lado aún en los momentos más difíciles.

A mis maestros,

En especial a los doctores y biólogos : Aguayo, Barroso, De la Jara, Echavarría, Gaviño, García Cavazos, Garza Ríos, Juárez, Lara, Leroy, Parra, Sánchez, Silvestri, Vega, Velásquez y Villalobos.

A mi tutor y asesor,

Por hacer posible este proyecto.

A mis amigos y compañeros,

David Flores y Osvaldo Miranda por su amistad y apoyo durante mi estancia en el Instituto.

A las pacientes,

Por depositar su confianza en mí.

# Índice

<b>I.</b>	<b>Introducción .....</b>	<b>5</b>
<b>II.</b>	<b>Técnicas de reproducción asistida.....</b>	<b>5</b>
II.1.	Fertilización in vitro con transferencia de embriones.....	6
II.2.	Técnicas de reproducción asistida y embarazo múltiple.....	7
II.3.	Número de embriones a transferir en reproducción asistida .....	9
<b>III.</b>	<b>Embarazo múltiple y de alto orden fetal .....</b>	<b>9</b>
<b>IV.</b>	<b>Clasificación embrionaria .....</b>	<b>11</b>
<b>V.</b>	<b>Factores asociados a la infertilidad .....</b>	<b>14</b>
<b>VI.</b>	<b>Planteamiento del problema .....</b>	<b>15</b>
<b>VII.</b>	<b>Justificación .....</b>	<b>15</b>
<b>VIII.</b>	<b>Diseño del estudio .....</b>	<b>16</b>
<b>IX.</b>	<b>Objetivos del estudio .....</b>	<b>16</b>
<b>X.</b>	<b>Material y métodos .....</b>	<b>16</b>
X.1.	Lugar y duración .....	17
X.2.	Universo .....	17
X.3.	Criterios de inclusión y no inclusión .....	17
X.4.	Variables en estudio .....	17
X.5.	Hipótesis .....	19
<b>XI.</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>20</b>
<b>XII.</b>	<b>Análisis.....</b>	<b>27</b>
<b>XIII.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>29</b>
<b>XIV.</b>	<b>Bibliografía .....</b>	<b>30</b>

## **I. Introducción**

Desde la conclusión del primer ciclo exitoso de fertilización in vitro (FIV-TE) en 1978 con el nacimiento de Louise Brown, esta técnica de reproducción asistida ha venido evolucionando con cambios como es la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para poder transferir un mayor número de embriones.

La clasificación embrionaria cada vez más temprana para poder predecir cuales son de mejor calidad y tener un mayor índice de implantación. Todo esto con la idea de mejorar la tasa de éxito, lo cual se ha logrado. Sin embargo, esto ha traído una consecuencia importante en el incremento del embarazo múltiple, lo cual convierte a la gestación en un embarazo de alto riesgo que amerita una vigilancia obstétrica estrecha por personal médico subespecialista para disminuir la morbimortalidad materno-fetal.

Esto también se ha logrado con la creación de departamentos y clínicas especializadas en hospitales institucionales de tercer nivel para el control de estos embarazos, aunque desafortunadamente ha mostrado ser insuficiente para la población tan grande que tiene nuestro país.

Por lo anterior es de suma importancia la identificación de factores de riesgo en las pacientes sometidas a FIV-TE, principal objetivo de este estudio.

## **II. Técnicas de reproducción asistida**

Se define como reproducción asistida al empleo de tecnología altamente especializada que sustituye o complementa al contacto sexual para que la fertilización ocurra<sup>1</sup>. Su uso tiene indicaciones específicas, entre las que se encuentra el fracaso a tratamientos médicos o quirúrgicos reproductivos.

Las técnicas de reproducción se dividen en dos tipos: alta y baja complejidad. Los primeros incluyen la inseminación intrauterina (IUI) y la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) con la aplicación de gonadotropina coriónica humana (HGC), para desencadenar la ovulación e indicar los días que la pareja debe realizar coito. Por su parte, las de alta complejidad incluyen la fertilización in vitro (FIV-TE), inyección espermática intracitoplasmática (ICSI) y la transferencia de gametos a la trompa de Falopio (GIFT).

## **I. Introducción**

Desde la conclusión del primer ciclo exitoso de fertilización in vitro (FIV-TE) en 1978 con el nacimiento de Louise Brown, esta técnica de reproducción asistida ha venido evolucionando con cambios como es la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para poder transferir un mayor número de embriones.

La clasificación embrionaria cada vez más temprana para poder predecir cuales son de mejor calidad y tener un mayor índice de implantación. Todo esto con la idea de mejorar la tasa de éxito, lo cual se ha logrado. Sin embargo, esto ha traído una consecuencia importante en el incremento del embarazo múltiple, lo cual convierte a la gestación en un embarazo de alto riesgo que amerita una vigilancia obstétrica estrecha por personal médico subespecialista para disminuir la morbimortalidad materno-fetal.

Esto también se ha logrado con la creación de departamentos y clínicas especializadas en hospitales institucionales de tercer nivel para el control de estos embarazos, aunque desafortunadamente ha mostrado ser insuficiente para la población tan grande que tiene nuestro país.

Por lo anterior es de suma importancia la identificación de factores de riesgo en las pacientes sometidas a FIV-TE, principal objetivo de este estudio.

## **II. Técnicas de reproducción asistida**

Se define como reproducción asistida al empleo de tecnología altamente especializada que sustituye o complementa al contacto sexual para que la fertilización ocurra<sup>1</sup>. Su uso tiene indicaciones específicas, entre las que se encuentra el fracaso a tratamientos médicos o quirúrgicos reproductivos.

Las técnicas de reproducción se dividen en dos tipos: alta y baja complejidad. Los primeros incluyen la inseminación intrauterina (IUI) y la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) con la aplicación de gonadotropina coriónica humana (HGC), para desencadenar la ovulación e indicar los días que la pareja debe realizar coito. Por su parte, las de alta complejidad incluyen la fertilización in vitro (FIV-TE), inyección espermática intracitoplasmática (ICSI) y la transferencia de gametos a la trompa de Falopio (GIFT).

La fertilización in vitro, constituye la unión del espermatozoide y el óvulo fuera del cuerpo humano y el traslado posterior de los embriones a la cavidad uterina, para su desarrollo. Desde el nacimiento de Louise Brown, obtenido por los doctores Steptoe y Edwards con esta técnica el 25 de julio de 1978<sup>2</sup>, el procedimiento ha recibido múltiples modificaciones, en su inicio la indicación era el daño irreversible del factor tuboperitoneal, sin embargo, en la actualidad es utilizado inclusive en la infertilidad de causa inexplicable.

Es importante señalar que los métodos de reproducción asistida tienen indicaciones precisas y que, gracias a estas técnicas, se han logrado embarazos en parejas que no tenían ninguna oportunidad para lograrlo. Asimismo, su empleo ha modificado el estudio de la pareja infértil, no obstante, también ha incrementado la morbimortalidad en la mujer, como es el caso del embarazo múltiple, el ectópico y el surgimiento de quistes residuales o foliculares.

Por lo anterior, se puede definir como éxito reproductivo, a todo embarazo único secundario a técnicas de reproducción asistida.

## II.1. Fertilización in vitro con transferencia de embriones

La técnica consta de varias etapas. La inicial es la realización de un estudio adecuado a la pareja, para poder concluir si son candidatos a esta técnica de reproducción asistida de alta complejidad y que no existen contraindicaciones para llevarla a cabo.

El procedimiento inicia con la realización de un rastreo ultrasonográfico para descartar defectos anatómicos en el útero y anexos, que contraindiquen el llevar a cabo la HOC. Se inicia la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, con la finalidad de desensibilizar la hipófisis y evitar la luteinización prematura. Posteriormente se dan medicamentos hormonales obtenidos por ingeniería genética recombinante o menotropinas. A continuación, se lleva a cabo un seguimiento ultrasonográfico y determinaciones de estradiol sérico para evaluar el crecimiento y evolución folicular; modificando la dosis de las hormonas administradas para su desarrollo.

Una vez que se ha logrado la maduración folicular, se realiza la captura ovular por vía vaginal con guía ultrasonográfica, bajo anestesia general endovenosa. Se pasa al laboratorio de embriología, en donde se coloca en una caja de petri de 60x35 mm para realizar el rastreo microscópico y conteo del número de complejos ovocito-cumulus capturados. Si se observa el cumulus se procede a realizar su separación por medio de técnica manual con agujas hipodérmicas estériles, para posteriormente, realizar la aspiración del ovocito con pipetas y finalizar el procedimiento.



El siguiente paso consiste en la evaluación del ovocito, la cual incluye el grado de madurez nuclear, la presencia o ausencia de corona radiada, el cumulus ofurus y otros componentes celulares.

La clasificación consta de cuatro categorías: profase, metafase I, metafase II y postmaduros. Se considera un ovocito maduro o preovulatorio, aquel que se encuentra en metafase II a la hora de la captura. Cabe señalar que estos son los que han mostrado un mayor índice de fertilización.

Las principales características de un ovocito en metafase II son:

- Presencia de un cumulus amplio
- Corona radiada extendida e incluso un citoplasma coloreado
- Presencia del primer cuerpo polar
- Cuenta con una membrana folicular granulosa y abundante<sup>3</sup>

La inseminación de los ovocitos maduros se realiza entre las 3 y 5 horas después de la captura ovocitaria. Los que se capturaron en metafase I, es decir, aquellos que cursan con maduración incompleta (ausencia de la vesícula germinal pero también del primer cuerpo polar) cursan por un periodo largo de cultivo que comprende de 10 a 12 horas para alcanzar la expulsión del primer cuerpo polar, lo cual, una vez sucedido se inseminan dentro de las 2 a 4 horas siguientes.

Los ovocitos son evaluados 17 horas después, para un reporte de fertilización. A las 24 horas, los cigotos son observados bajo microscopio para realizar la clasificación embrionaria. Finalmente, son transferidos a los tres días de la captura.<sup>3</sup>

## II.2. Técnicas de reproducción asistida y embarazo múltiple

Reportes recientes provenientes de 300 centros de reproducción de Estados Unidos de Norte América, mencionan que el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente a la edad de la paciente y al número de embriones transferidos; indicando que el mayor riesgo lo presentaron pacientes menores de 35 años a quienes les transfirieron 3 o más embriones.<sup>4</sup> Peterson y colaboradores demostraron en un estudio retrospectivo, que las pacientes en las cuales se transfirieron este número de embriones, tuvieron un riesgo del 0 al 20% de presentar embarazo de alto orden fetal, dependiendo también de otros factores como la calidad embrionaria, aquellos relacionados a la esterilidad y no sólo de la edad.<sup>5</sup>

La transferencia de embriones se acompaña de ciertos factores para que ésta sea exitosa:

- La calidad embrionaria
- La presencia de sangre en el catéter después de la transferencia
- La edad de la paciente
- El factor o factores de esterilidad asociados
- El número de intentos para poder realizar la transferencia
- El tipo de catéter utilizado
- El uso de ultrasonido para guiar la transferencia

Desde el surgimiento de las técnicas de reproducción asistida (ART), la transferencia de embriones ha realizado cambios con la idea de mejorar su éxito en la implantación y resolución del embarazo.

Se ha demostrado que existen múltiples factores para que el procedimiento tenga éxito reproductivo, dentro de estos se ha identificado que el demorar la transferencia embrionaria al día 3, con una mejor evaluación, tiene mayor éxito. Por otra parte, la sincronización entre el desarrollo endometrial y el momento de la transferencia embrionaria, no ha mostrado tener mayor tasa de éxito de implantación.

Idealmente la transferencia debe ser bajo guía ultrasonográfica para intentar dejar los embriones a 2 cm del fondo uterino sin tocarlo, ya que esto origina actividad uterina que podría ocasionar la falla del procedimiento.

Posteriormente, se inicia la administración vaginal de progesterona la tarde en que se realizó la transferencia, a dosis de 200 mg cada 12 horas, que se continúa según sea el caso, hasta el inicio de la menstruación o la octava semana de gestación.

Por otra parte, lo que se ha identificado que deteriora el procedimiento es la dificultad para la transferencia embrionaria, lo cual puede ser consecuencia de estenosis del orificio cervical interno, posición uterina anómala o alteración anatómica a nivel cervical (presencia de un mioma).

Matorral y colaboradores, demostraron que el éxito disminuye de manera significativa si la transferencia dura más de 120 segundos.<sup>6</sup>

Nuevos estudios han demostrado que la transferencia de un solo embrión, no ha disminuido la tasa de embarazo ni modificado la resolución de éste.<sup>7</sup>

### II.3. Número de embriones a transferir en reproducción asistida

En muchos países se ha iniciado la legislación respecto al número de embriones a transferir en ART, con la finalidad de disminuir el incremento en los embarazos múltiples que conllevan a problema económico para la pareja y la institución que realiza la vigilancia obstétrica.

A nivel mundial se ha incrementado la tendencia de reducir el límite máximo de embriones a ser transferidos de 3-4 a 2-3, como es el caso de Polonia, Singapur y Hong Kong, aún cuando en muchos de ellos no existe una regulación específica al respecto. El Reino Unido fue el primero en establecer penalidades en caso de violar el número permitido de transferencias embrionarias. Recientemente, Bélgica ha establecido límites escalonados basados en el número de ciclo al que es sometida la paciente, es decir, 1 en el primer ciclo y 2 en los siguientes.

No obstante, existen países en donde continúa la transferencia de 3-4 embriones, como es el caso de Brasil, Hungría, Portugal y Venezuela. Asimismo, están aquellos en los que el límite máximo es de 5 y 6, Arabia Saudita, Rumania y Taiwán.<sup>8</sup>

### III. Embarazo múltiple y de alto orden fetal

Se denomina embarazo múltiple a toda gestación que curse con dos o más fetos. Existen dos tipos dependiendo su origen:

1. Aquellos que provienen de un solo óvulo fertilizado y que se denominan monocigóticos. Estos son fenotípicamente idénticos y dependiendo el tiempo en el cual se realiza la división, compartirán o no placenta y amnios.

Por ejemplo, aquellos cuya separación se origina a las 72 hrs posteriores a la fertilización. Antes de que se forme la masa celular interna y la capa externa del blastocisto, no está diferenciada para transformarse en corion; originará dos amnios y dos sacos coriónicos. Si la división ocurre entre el cuarto y el octavo día después que se ha formado la masa celular interna y las células destinadas a formar el corion ya se han diferenciado pero las del amnios no, se desarrollarán dos embriones, cada uno de ellos en saco amniótico separado. Los dos sacos serán cubiertos por un corion común, lo que dará origen a un embarazo gemelar monocigótico, biamniótico y monocoriónico. Si el amnios ya se ha establecido, lo que ocurre alrededor de 8 días después de la fertilización, la división dará como resultado dos embriones dentro de un saco amniótico común, o sea un embarazo gemelar monocigótico, monoamniótico y monocoriónico. Si la división se inicia todavía más tarde, ésta es incompleta y se forman gemelos unidos.

### II.3. Número de embriones a transferir en reproducción asistida

En muchos países se ha iniciado la legislación respecto al número de embriones a transferir en ART, con la finalidad de disminuir el incremento en los embarazos múltiples que conllevan a problema económico para la pareja y la institución que realiza la vigilancia obstétrica.

A nivel mundial se ha incrementado la tendencia de reducir el límite máximo de embriones a ser transferidos de 3-4 a 2-3, como es el caso de Polonia, Singapur y Hong Kong, aún cuando en muchos de ellos no existe una regulación específica al respecto. El Reino Unido fue el primero en establecer penalidades en caso de violar el número permitido de transferencias embrionarias. Recientemente, Bélgica ha establecido límites escalonados basados en el número de ciclo al que es sometida la paciente, es decir, 1 en el primer ciclo y 2 en los siguientes.

No obstante, existen países en donde continúa la transferencia de 3-4 embriones, como es el caso de Brasil, Hungría, Portugal y Venezuela. Asimismo, están aquellos en los que el límite máximo es de 5 y 6, Arabia Saudita, Rumania y Taiwán.<sup>8</sup>

### III. Embarazo múltiple y de alto orden fetal

Se denomina embarazo múltiple a toda gestación que curse con dos o más fetos. Existen dos tipos dependiendo su origen:

1. Aquellos que provienen de un solo óvulo fertilizado y que se denominan monocigóticos. Estos son fenotípicamente idénticos y dependiendo el tiempo en el cual se realiza la división, compartirán o no placenta y amnios.

Por ejemplo, aquellos cuya separación se origina a las 72 hrs posteriores a la fertilización. Antes de que se forme la masa celular interna y la capa externa del blastocisto, no está diferenciada para transformarse en corion; originará dos amnios y dos sacos coriónicos. Si la división ocurre entre el cuarto y el octavo día después que se ha formado la masa celular interna y las células destinadas a formar el corion ya se han diferenciado pero las del amnios no, se desarrollarán dos embriones, cada uno de ellos en saco amniótico separado. Los dos sacos serán cubiertos por un corion común, lo que dará origen a un embarazo gemelar monocigótico, biamniótico y monocoriónico. Si el amnios ya se ha establecido, lo que ocurre alrededor de 8 días después de la fertilización, la división dará como resultado dos embriones dentro de un saco amniótico común, o sea un embarazo gemelar monocigótico, monoamniótico y monocoriónico. Si la división se inicia todavía más tarde, ésta es incompleta y se forman gemelos unidos.

2. El otro tipo de gemelos son los heterocigotos es decir, aquellos que provienen de dos óvulos fecundados por un espermatozoide distinto; por lo tanto, cada uno con información genética distinta y con placenta y amnios independiente. Esto es importante, porque de ello depende el incremento del riesgo perinatal en el embarazo múltiple.

Debido al incremento en la frecuencia de embarazo múltiple, ha surgido una nueva clasificación, denominando embarazo de alto orden fetal al embarazo múltiple que cursa con más de dos fetos durante la gestación. También es importante por el número de complicaciones que cursan este tipo de gestaciones, ya que presentan una incidencia mayor de hipertensión inducida al embarazo, diabetes gestacional, trauma obstétrico, gemelo evanescente, retardo del crecimiento intrauterino, anomalías congénitas, anemia, hemorragia postparto y prácticamente el 100% de los neonatos son partos prematuros. Finalmente el síndrome de transfusión feto-feto se presenta aproximadamente en el 17% de los embarazos monocoriónicos.<sup>9</sup>

Desde la década de los ochenta, con el surgimiento de inductores de la ovulación se ha incrementado notablemente la incidencia en el embarazo múltiple principalmente en los heterocigotos, pero existen otros factores de riesgo para el embarazo múltiple como son la herencia, edad, talla y estado de nutrición.

El embarazo de alto orden fetal constituye el 0.1 al 0.3% de embarazos y ha incrementado un 100%, desde el primer procedimiento de fertilización in vitro y transferencia de embriones (FIV-TE)<sup>5</sup>. Reportes recientes mencionan que hasta un 50% de los embarazos gemelares y más del 90% de los embarazos de alto orden fetal son atribuidos a técnicas de reproducción asistida (ART).

Sin embargo, es importante resaltar que el embarazo múltiple incrementa la morbimortalidad materna y fetal, por ejemplo la parálisis cerebral ocurre 17 veces más en los embarazos triples, cuatro veces más que los gemelares.

Algunos reportes refieren que las pacientes cursan con un riesgo 6 veces mayor de ingresos hospitalarios por complicaciones, siendo las principales causas la enfermedad hipertensiva inducida del embarazo, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, ruptura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, pielonefritis y hemorragia postparto.<sup>10</sup>

Hasta el 50% de los embarazos triples y hasta el 60% de los cuádruples cursan con restricción del crecimiento intrauterino.<sup>11</sup>

Por otro lado, el costo de atención prenatal en embarazos múltiples, se incrementa aproximadamente un 40%.<sup>12</sup>

## IV. Clasificación embrionaria

Como un esfuerzo para lograr disminuir la elevada tasa de embarazo de alto orden fetal en reproducción asistida, han surgido nuevos métodos de cultivo de embriones, ya que se ha observado que la mayoría de estos quedan detenidos en su desarrollo en las primeras horas, efecto secundario principalmente a alteraciones de aneuploidia.

Los principales factores que influyen en la tasa de embarazo y en el embarazo múltiple son:

- La edad materna.
- El número de embriones transferidos.
- La calidad embrionaria.<sup>13</sup>

Las características morfológicas del complejo celular corona-cúmulus, se utilizan a menudo como base para decidir el período de preincubación de los ovocitos y de la sincronización de la inseminación de IVF. Mientras se realiza la valoración del ovocito, existen cambios morfológicos por mecanismos ambientales o estrés celular por la misma manipulación del embriólogo, los cuales alteran las características del ovocito. Sin embargo, la más acertada forma de evaluación, está basada en la morfología del estatus nuclear que tiene el ovocito.

Laufer y colaboradores, investigaron el estatus nuclear tratando a los ovocitos con 25% de hialuronidasa, para precisar mejor la evaluación de la maduración en virtud de la morfología de la célula (cúmulus/corona). Este grupo encontró que solamente el 38% presentaba un primer cuerpo polar a la hora de la colección y solamente el 68% lo exponía después de 8 horas de preincubación. Al igual que otros investigadores, subrayan la necesidad de identificar correctamente la madurez nuclear antes de la inseminación ya que una evaluación incorrecta de un ovocito puede conducir una inadecuada fertilización o falta de ésta.

Los programas de IVF han demostrado aumentos considerables en los resultados de fertilización a partir de 1981 hasta nuestros días. Estos aumentos pueden indudablemente ser correlacionados con una mejor evaluación del ovocito aspirado. El personal de laboratorio de IVF ha adquirido más experiencia en el reconocimiento de esas características morfológicas que indican madurez del ovocito. Por lo tanto, las tasas de fertilización, el desarrollo de blastomeras y la transferencia del embrión han mejorado notablemente. Por ejemplo, este programa observó que el índice de fertilización de ovocitos evaluados como maduros se elevó del 78% (1981) al 90% para las pacientes que ingresaron a un programa de IVF (1985) y esto ha dado como resultado mejores tasas de fertilización y de embarazo.

La sincronización de la inseminación puede ser tan importante para el éxito de un procedimiento in vitro como el estatus nuclear del ovocito. Trounson y colaboradores especularon que la aspiración folicular para IVF requiere de la recuperación de ovocitos antes de la ovulación espontánea, ya que es necesario que el ovocito termine su maduración nuclear y del citoplasma en condiciones in vitro. Por lo tanto, los intervalos entre la colección del ovocito y la inseminación son de 0-6 horas, incrementando con esto el porcentaje de fertilización y el desarrollo normal del embrión de un 30% a 80%. Asimismo, la incidencia de poliespermia disminuyó, lo cual indica que la maduración del citoplasma es completa o normal después del período de incubación y por lo tanto, contribuyó a un bloqueo más eficiente de la poliespermia.<sup>14,15</sup>

La segmentación consiste en la repetida división mitótica del cigoto, dando como resultado un incremento rápido del número de células. El proceso ocurre generalmente en las salpinges mientras el cigoto se encuentra dentro de la zona pelúcida. Esto provoca que aunque haya un incremento en el número de células no aumente la masa citoplasmática.

La división del cigoto en dos células hijas denominadas blastómeras se inicia 30 horas después de la fecundación. Las divisiones subsiguientes forman de manera progresiva blastómeras más pequeñas.

La mórula es una esfera sólida de 12 a 16 blastómeras que se forman después de tres días de la fecundación. Es alrededor de este tiempo, que se realiza la transferencia de los embriones.<sup>16</sup>

Alrededor de los cuatro días después de la fecundación, aparecen espacios entre las células centrales de la mórula.

Utilizando la clasificación embrionaria, se ha logrado demostrar que los embarazos de alto orden fetal suceden en embriones con una clasificación embrionaria mayor o igual a 15, excepto aquellas que tienen factor tuboperitoneal afectado por endometriosis principalmente. Los embarazos triples suceden en embriones con clasificación mayor de 10 y con una tasa de fertilización igual o mayor de 50% y todos los cuádruples cursaron con clasificación embrionaria de 15 y con una tasa de fertilización mayor del 70%.

En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) el procedimiento de evaluación se realiza de la siguiente manera:



Los embriones se examinan aproximadamente 25 a 48 horas después de la evaluación del número de pronúcleos. La división de la célula de los embriones se evalúa por vía microscópica y se observa si tiene fragmentos citoplásmicos pequeños y escombros celulares en sus espacios perivitelinos. Los fragmentos citoplásmicos son generalmente más pequeños que las blastomeras, tienen el mismo complemento de organelos. Los fragmentos del citoplasma pueden también ser considerados. La clasificación del embrión basado sobre su aspecto morfológico grueso se lleva a cabo.

Para determinar el grado de la fragmentación que es significativo se utiliza en el laboratorio un sistema de calificación morfológica para los embriones, que a su vez permite clasificar transferencias.

La clasificación incluye los grados 1 a 5, donde el primero representa una morfología perfecta.

Grado	Características
1	Embrión con los blastomeras de la talla igual. Ningunos fragmentos citoplásmicos.
2	Embrión con los blastomeras de la talla igual. Fragmentos o gránulos citoplásmicos de menor importancia.
3	Embrión con blastomeras de la talla distintamente desigual Pocos o ningunos fragmentos citoplásmicos.
4	Embrión con los blastomeras de la talla igual o desigual. Fragmentación citoplásmica significativa.
5	Embrión con los blastomeras de cualquier talla. Fragmentación severa o completa.

**Grado 1**



**Grado 2**



**Grado 3**





**Grado 4**



**Grado 5**



El porcentaje de crecimiento del embrión que regularmente es de dos-células, se observa en cualquier momento después de 22 a 24 horas de inseminación y se puede considerar encima hasta de 44 horas de post-inseminación. Las etapas de cuatro-células se observan rutinariamente entre 36 y 50 horas de post-inseminación. Las ocho-células o el mayor estado, se observa generalmente antes de 72 horas.

Las etapas posteriores de la célula se interponen comúnmente, especialmente si la examinación se realiza durante la división mitótica de la célula. Esta división asíncrona persiste a través de la hendidura del conceptus temprano y cualquier número de blastomeras se puede observar.

La mórula se ha observado tempranamente a las 72 horas y generalmente por 96, mientras que el blastocisto se ve generalmente en el laboratorio hasta después de 120 horas.

## **V. Factores asociados a la infertilidad**

La infertilidad ha mostrado ser de etiología multifactorial, por el que su estudio es a través de factores.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta como causas principales de infertilidad el factor tubario, incluida la endometriosis en 42% de los casos y el factor endócrino-ovárico en un 33%.<sup>17</sup> En México, Ramírez y colaboradores reportan al factor endócrino ovárico en 35% de los casos, siendo el síndrome de ovario poliquístico el más frecuente con un 43%, seguido del factor tubo-peritoneal en 28% y al factor masculino en un 26%.<sup>18</sup>

En el INPer se estudia a las pacientes que ingresan al departamento de Infertilidad o Reproducción Asistida, observando principalmente los siguientes factores: Endócrino-ovárico, tubo-peritoneal, uterino, cervical y masculino.

## **VI. Planteamiento del problema**

En México la falta de recursos humanos y materiales para la atención neonatal de recién nacidos pretérmino es un problema de salud pública en la actualidad.

Con la creación de nuevas técnicas de reproducción asistida se han logrado vencer algunos factores determinantes para la reproducción, como es el caso de la obstrucción tubaria bilateral y se ha incrementado la posibilidad de embarazo en algunos otros factores como el masculino; sin embargo, los riesgos inherentes al embarazo múltiple están presentes.

Por lo que desde hace una década, se ha intentado identificar factores de riesgo para embarazo múltiple en las diferentes técnicas de reproducción asistida. Los más estudiados son el número de embriones transferidos, la edad de las pacientes y la calidad embrionaria de los embriones transferidos.

En algunas técnicas de reproducción asistida como la hiperestimulación ovárica controlada, seguida de inseminación artificial es imposible controlar la tasa de fertilización e implantación; por lo que la paciente cursa con mayor riesgo de embarazo múltiple o de alto orden fetal.

La fertilización in vitro en cambio, permite conocer estas tasas, ya que el número de embriones transferidos es decidido después del análisis de cada pareja. Sin embargo, parecería lógico que para que existiera riesgo de embarazo múltiple, se debería transferir más de un embrión, no obstante, aún en el caso en que se realiza la transferencia de uno solo, el embarazo gemelar monocigótico se encuentra elevado en técnicas de reproducción asistida.

Ante tal circunstancia, diversos países han legislado el número de embriones a transferir en técnicas de reproducción asistida, con la finalidad de disminuir el embarazo múltiple. Esto ha generado modificaciones en las TRA para no alterar la tasa de éxito para embarazo.

## **VII. Justificación**

Las nuevas técnicas de reproducción asistida han mostrado ser útiles para tratar algunos factores de esterilidad, sin embargo, algunas de ellas como la inseminación artificial y el FIV-TE han incrementado de manera importante la incidencia de embarazo múltiple. Ello ha originado un mayor riesgo perinatal e incremento importante en el costo de la vigilancia y resolución del embarazo, así como en la atención neonatal, ya que en la mayoría de las pacientes no se llega a término en el embarazo.

## **VI. Planteamiento del problema**

En México la falta de recursos humanos y materiales para la atención neonatal de recién nacidos pretérmino es un problema de salud pública en la actualidad.

Con la creación de nuevas técnicas de reproducción asistida se han logrado vencer algunos factores determinantes para la reproducción, como es el caso de la obstrucción tubaria bilateral y se ha incrementado la posibilidad de embarazo en algunos otros factores como el masculino; sin embargo, los riesgos inherentes al embarazo múltiple están presentes.

Por lo que desde hace una década, se ha intentado identificar factores de riesgo para embarazo múltiple en las diferentes técnicas de reproducción asistida. Los más estudiados son el número de embriones transferidos, la edad de las pacientes y la calidad embrionaria de los embriones transferidos.

En algunas técnicas de reproducción asistida como la hiperestimulación ovárica controlada, seguida de inseminación artificial es imposible controlar la tasa de fertilización e implantación; por lo que la paciente cursa con mayor riesgo de embarazo múltiple o de alto orden fetal.

La fertilización in vitro en cambio, permite conocer estas tasas, ya que el número de embriones transferidos es decidido después del análisis de cada pareja. Sin embargo, parecería lógico que para que existiera riesgo de embarazo múltiple, se debería transferir más de un embrión, no obstante, aún en el caso en que se realiza la transferencia de uno solo, el embarazo gemelar monocigótico se encuentra elevado en técnicas de reproducción asistida.

Ante tal circunstancia, diversos países han legislado el número de embriones a transferir en técnicas de reproducción asistida, con la finalidad de disminuir el embarazo múltiple. Esto ha generado modificaciones en las TRA para no alterar la tasa de éxito para embarazo.

## **VII. Justificación**

Las nuevas técnicas de reproducción asistida han mostrado ser útiles para tratar algunos factores de esterilidad, sin embargo, algunas de ellas como la inseminación artificial y el FIV-TE han incrementado de manera importante la incidencia de embarazo múltiple. Ello ha originado un mayor riesgo perinatal e incremento importante en el costo de la vigilancia y resolución del embarazo, así como en la atención neonatal, ya que en la mayoría de las pacientes no se llega a término en el embarazo.

## VIII. Diseño del estudio

a. Diseño de la investigación: Casos y controles.

b. Características del estudio:

En relación al método de observación: Retrolectivo.

En relación al tipo de análisis: Analítico.

En relación a la temporalidad: Retrospectivo.

## IX. Objetivos del estudio

### General:

Describir los posibles factores de riesgo para embarazo múltiple en pacientes sometidas a FIVTE.

### Particular:

Establecer la fuerza de asociación entre las variables predictoras y el desenlace mediante el cálculo de OR (*Odds Ratio*).

## X. Material y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de los ciclos de FIV-TE que se realizaron en el INPer por el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2004.

Las pacientes fueron agrupadas de la siguiente manera:

a) Pacientes que cursaron con embarazo único.

b) Pacientes que cursaron con embarazo múltiple.

Fue considerando como embarazo múltiple aquellas pacientes que presentaron embarazos de dos o más fetos.

Se analizaron diferentes factores como el número de embriones transferidos, la edad de la paciente, el factor tuboperitoneal asociado y la calidad embrionaria previo a la transferencia intrauterina y su incidencia en los embarazos múltiples, diferenciando los de alto orden fetal.

## VIII. Diseño del estudio

a. Diseño de la investigación: Casos y controles.

b. Características del estudio:

En relación al método de observación: Retrolectivo.

En relación al tipo de análisis: Analítico.

En relación a la temporalidad: Retrospectivo.

## IX. Objetivos del estudio

### General:

Describir los posibles factores de riesgo para embarazo múltiple en pacientes sometidas a FIVTE.

### Particular:

Establecer la fuerza de asociación entre las variables predictoras y el desenlace mediante el cálculo de OR (*Odds Ratio*).

## X. Material y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de los ciclos de FIV-TE que se realizaron en el INPer por el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2004.

Las pacientes fueron agrupadas de la siguiente manera:

a) Pacientes que cursaron con embarazo único.

b) Pacientes que cursaron con embarazo múltiple.

Fue considerando como embarazo múltiple aquellas pacientes que presentaron embarazos de dos o más fetos.

Se analizaron diferentes factores como el número de embriones transferidos, la edad de la paciente, el factor tuboperitoneal asociado y la calidad embrionaria previo a la transferencia intrauterina y su incidencia en los embarazos múltiples, diferenciando los de alto orden fetal.

Todas las pacientes cursaron con hiperestimulación ovárica controlada, por medio de protocolo largo de estimulación con agonistas y FSH recombinante.

### X.1. Lugar y duración

Pacientes del departamento de Reproducción Asistida en el INPer, en quienes se realizó FIV-TE durante el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2004.

### X.2. Universo

Pacientes del departamento de Reproducción Asistida en el INPer, con diagnóstico de infertilidad y candidatas a FIV-TE, que se sometieron al procedimiento comprendido entre el 1° de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2004.

### X.3. Criterios de inclusión y no inclusión

#### i) Criterios de inclusión

Pacientes con infertilidad sometidas a FIV-TE en el INPer en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2004, que lograron embarazo.

#### ii) Criterios de no inclusión

Pacientes con cancelación del ciclo previo a la transferencia embrionaria.  
Pacientes en las que no se logró obtener ningún ovocito durante la captura.  
Pacientes en las que no se logró embarazo posterior al FIV-TE.

### X.4. Variables en estudio

#### a. Número de embriones a transferir

Conceptual: Número de embriones que se depositan intrauterinamente después de su valoración a través de un catéter de transferencia y una vez realizada una de las siguientes técnicas de reproducción asistida: FIV-TE ó ICSI.

Operacional: Pacientes a quienes se les transfirieron mas de 3 embriones durante el FIV-TE.

Nivel de medición: Presente, ausente.

b. Edad de la paciente

Conceptual: Edad de la paciente en relación a su fecha de nacimiento.

Operacional: Pacientes con edad menor a 33 años al momento de la realización del FIV-TE.

Nivel de medición: Presente, ausente.

c. Calidad de embriones transferidos

Conceptual: La calidad embrionaria es una clasificación morfológica del embrión. Los embriones se examinan aproximadamente 25 y 48 horas después de la evaluación del número de pronúcleos. La división de la célula de los embriones se evalúa. Se observa por microscopio si tiene fragmentos citoplásmicos pequeños y escombros celulares en sus espacios perivitelinicos. Se determina el grado de fragmentación y se realiza la clasificación del embrión basado sobre su aspecto morfológico grueso.

La clasificación embrionaria incluye 5 categorías, donde el grado 1 es la mejor calidad embrionaria y el grado 5 la peor.

<b>Grado</b>	<b>Características</b>
1	Embrión con los blastomeras de la talla igual. Ningunos fragmentos citoplásmicos.
2	Embrión con los blastomeras de la talla igual. Fragmentos o gránulos citoplásmicos de menor importancia.
3	Embrión con blastomeras de la talla distintamente desigual Pocos o ningunos fragmentos citoplásmicos.
4	Embrión con los blastomeras de la talla igual o desigual. Fragmentación citoplásmica significativa.
5	Embrión con los blastomeras de cualquier talla. Fragmentación severa o completa.

Operacional: Pacientes a las que se les transfirieron embiones con clasificación 1 y/o 2 .

Nivel de medición: Presente, ausente.

#### d. Factor de esterilidad tuboperitoneal asociado

Conceptual: Alteración a nivel anatómico o fisiológico de la función de la o las salpinges, que impide o altera la fertilización.

Operacional: Factor o factores que alteren la permeabilidad o fisiología de la o las salpinges, que den como consecuencia obstrucción tubaria. Dentro de los factores asociados se tomará en cuenta la presencia de endometriosis o antecedente de cirugía tubaria.

Nivel de medición: Presente, ausente.

### X.5. Hipótesis

- 1) Las pacientes a quienes se les transfieren más de tres embriones, tienen un OR de 3 o más para presentar embarazo múltiple.
- 2) Las pacientes que cursan con edad menor a 33 años, tienen un OR de 3 o más para presentar embarazo múltiple.
- 3) Las pacientes que se encuentren ausentes de factor tuboperitoneal asociado, tienen un OR de 3 o más para presentar embarazo múltiple.
- 4) Las pacientes a las que se les transfieren embriones de calidad 1 y/o 2, tienen un OR de 3 o más para presentar embarazo múltiple.

### X.6. Descripción general del estudio

Se analizaron las pacientes que cursaron con embarazo después de la realización de FIV-TE en el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2004.



Se realizó la recolección de los registros de las pacientes en la bitácora de procedimientos del Departamento de Reproducción Asistida, de donde se obtuvo la siguiente información: edad cronológica de la paciente, tipo de infertilidad, factor de esterilidad asociado, número de ovocitos capturados, tipo de embarazo y resolución de embarazo.

Se calculó la tasa de fertilización y se expresó de manera porcentual.

Se tomó como grupo control a aquellas mujeres que cursaron con embarazo único después de la realización del FIV-TE y como grupo de casos a las pacientes que cursaron con embarazo múltiple, es decir, gemelar o de alto orden fetal.

Se realizó un análisis estadístico y de base de datos con el programa Excel (Microsoft 2002). Se calcularon los OR e intervalos de confianza para valorar las variables significativas.

Se revisaron los resultados mediante un análisis estadístico de casos y controles.

## XI. Resultados

Se analizaron un total de 237 pacientes con una edad promedio de 33.5 años con una desviación estándar de 3.9.

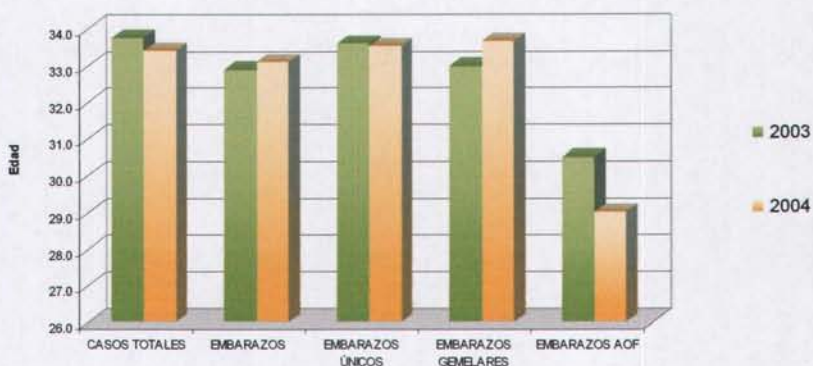
**Edad media en pacientes embarazadas y no embarazadas**



La edad media de las pacientes evaluadas durante el 2003 fue de 33.8 años con una desviación estándar de 3.9.

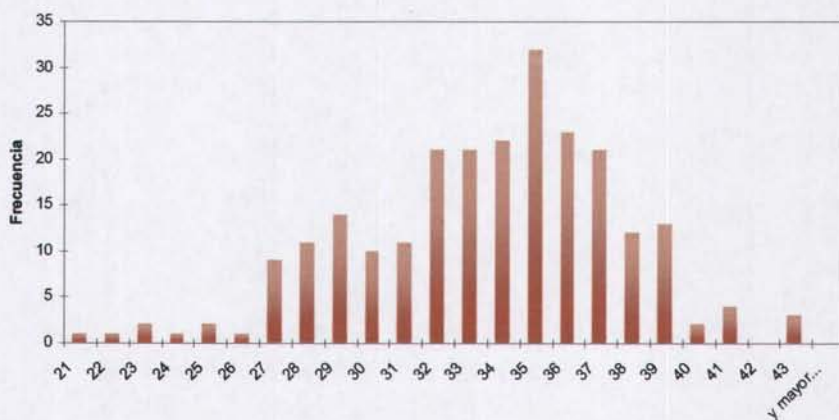
La edad media de las pacientes evaluadas durante el 2004 fue de 33.4 años con una desviación estándar de 3.9.

### Edad media en pacientes embarazadas y no embarazadas, en relación al año de estudio

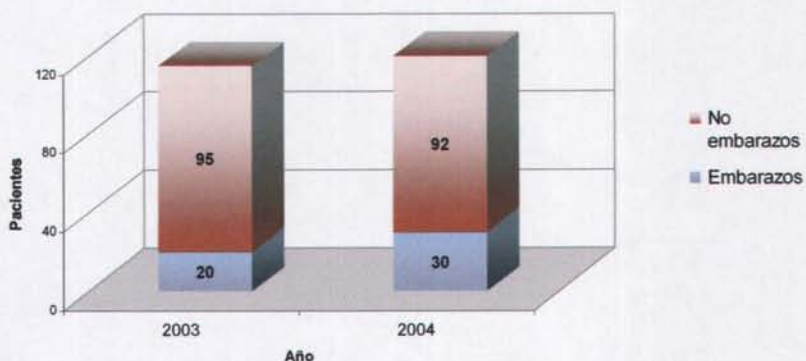


La mayoría de las pacientes cursaron con una edad entre 32 y 37 años siendo los 35 años la edad más frecuente (13.5%).

### Frecuencia de edad

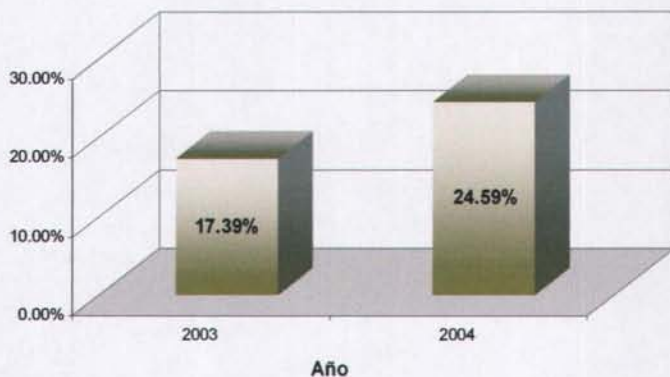


**Pacientes sometidas a FIV-TE, en relación al año de estudio**



Del total de pacientes estudiadas, 50 lograron embarazo después de ser sometidas a un procedimiento de FIV-TE, mostrando una tasa de embarazo de 17.39% para el 2003 y de 24.59% para el 2004.

**Tasa de embarazo**



En relación al tipo de embarazo, 37 pacientes lograron embarazo único y 13 embarazo múltiple, de los cuales 6 fueron gemelares y 7 de alto orden fetal.



En la distribución por años, observamos una incidencia mayor de embarazos de alto orden fetal en el año 2003.



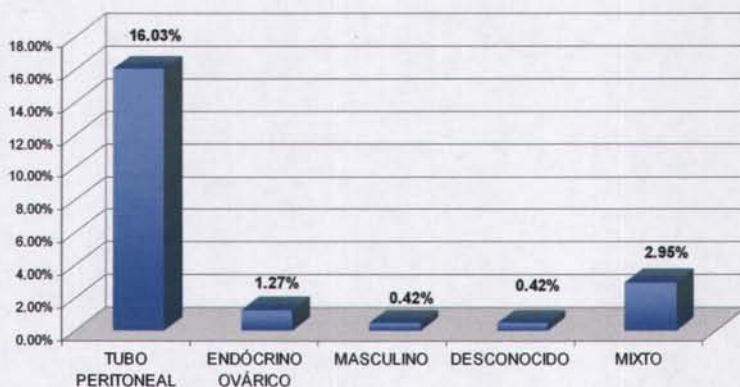


La distribución de la indicación principal para la realización de FIV-TE fue la siguiente.



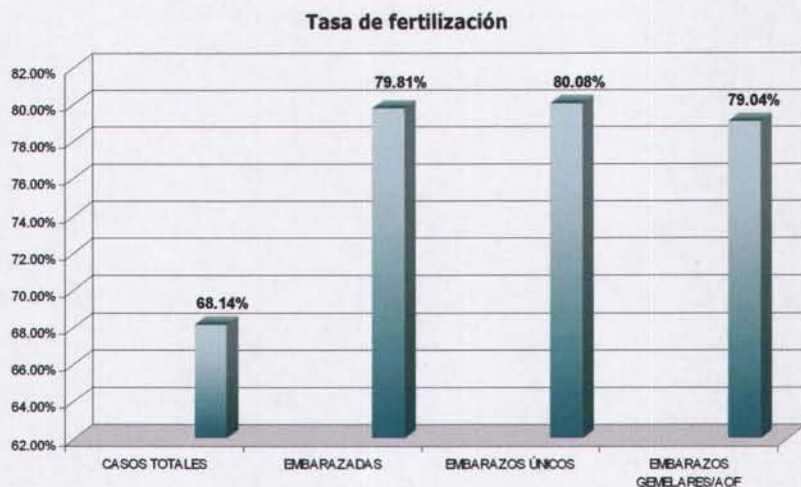
La indicación principal para la realización del FIV-TE en pacientes que lograron embarazo único fue la siguiente:

**Indicación principal para la realización de FIVTE, en pacientes con embarazo único**



La tasa de fertilización fue de 68.1%, siendo de 59.4% para el 2003 y del 76.3% para el 2004.

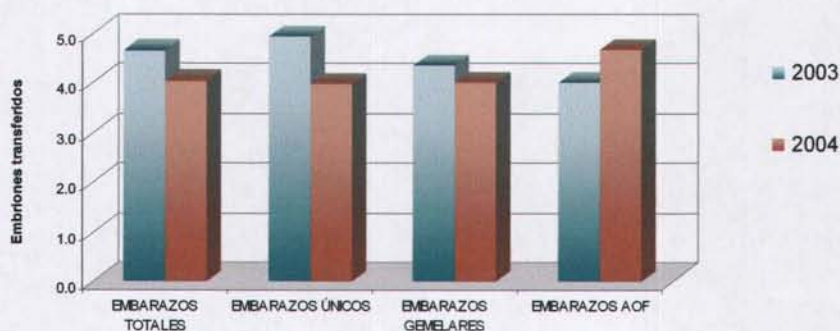
Se registró una tasa de fertilización de 80% para embarazos únicos y de 79% para los embarazos múltiples.



Se transfirieron un mínimo de 1 embrión y un máximo de 7 embriones. Es importante explicar que solo fue 1 caso con 7 y 1 con 6 embriones, los cuales se encuentran incluidos en el 2003 y 2004, respectivamente.

La transferencia de 5 embriones fue la más frecuente (39.7%).

**Número de embriones transferidos, en relación al año de estudio**

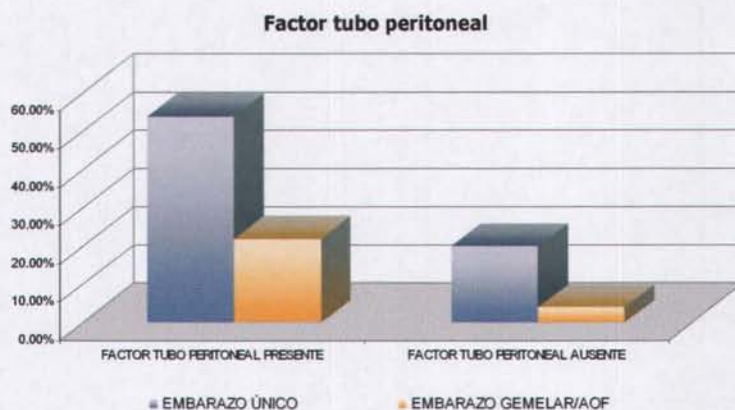


En relación a la calidad embrionaria y dentro de las mujeres que lograron embarazo, se transfirieron 128 embriones de calidad 1, 51 embriones calidad 2, 31 embriones calidad 3 y 7 embriones calidad 4.

De las pacientes que lograron embarazo único se les transfirió al 54.09% embriones tipo 1, al 28.3% embriones tipo 2; comparado con las que lograron embarazo múltiple en las que los embriones tipo 1 constituyeron el 72.4% y el 10.34% para los tipo 2.

Respecto a la calidad embrionaria, en 93 casos sólo se les transfirieron embriones de calidad 1 y/o 2, de las cuales obtuvieron embarazo 30 pacientes, 22 con embarazo único y 8 con embarazo múltiple. Por otra parte, en 35 casos fueron transferidos únicamente embriones de calidad 3 y/o 4, de las cuales solo 1 logró embarazo único.

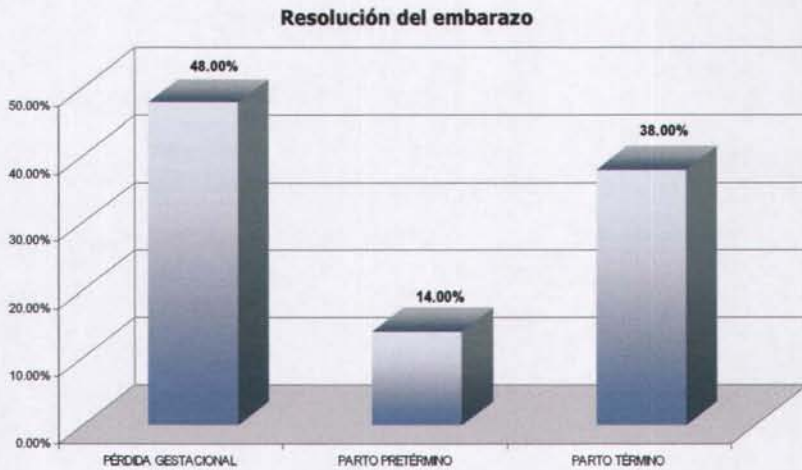
Del total de pacientes estudiadas, 150 presentaron factor tubo peritoneal asociado a su infertilidad. En los casos de pacientes embarazadas (50), el factor se presentó en 38 de ellas, de las cuales 27 fueron embarazos únicos y 11 múltiples.



Un total de 50 pacientes cursaron con embarazo posterior al tratamiento, dentro ellas 3 casos presentaron embarazo ectópico (6%). No se observó ningún caso de embarazo heteroectópico.

De las pacientes que cursaron con embarazo, el 48% terminaron con pérdida gestacional, 14% tuvieron parto pretérmino y el 38% parto de término.





## **XII. Análisis**

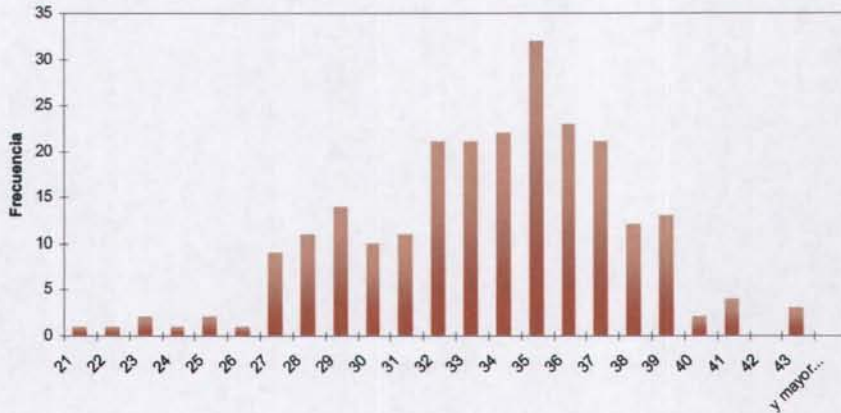
Del total de pacientes sometidas a FIV-TE, 84 presentaron una edad menor a 33 años, de las cuales el 25% cursó con embarazo. El análisis estadístico mostró un OR de 2.95 con un intervalo de confianza del 95% (0.8-10.8) para embarazo múltiple. De lo anterior, se puede concluir que el presentar una edad menor a 33 años es un factor de riesgo, por que el rango del intervalo cruza la unidad y el OR está cercano a 3.

También es importante hacer notar que el intervalo de confianza es amplio, por lo cual es necesario continuar este estudio para obtener una muestra de mayor tamaño y verificar estadísticamente que el valor sea significativo.

Un dato importante surgió al analizar el histograma de la edad relacionado al embarazo. La mayoría de las pacientes se encontraron en un rango de edad entre 29 y 35 años, por lo que su ingreso al servicio de reproducción asistida deberá ser lo más pronto posible para la realización del procedimiento.



### Frecuencia de edad en pacientes que lograron embarazo posterior a FIV-TE



En relación a la tasa de fertilización, ésta fue similar en los casos de estudio y en los controles.

Respecto a la calidad embrionaria, se observó en el análisis estadístico un OR de 1.13 para las pacientes en las que se transfirieron únicamente embriones grado 1 y/o 2, con un intervalo de confianza de 95% (0.04 – 30.62). Ello demuestra no ser una variable estadísticamente significativa, en gran parte por el reducido tamaño de la muestra. Sin embargo, es importante hacer notar que en aquellas que se transfirieron embriones de mala calidad, sin importar el número de embriones transferidos, no se observó embarazo múltiple.

Las pacientes a quienes se transfirieron 4 ó más embriones mostraron un OR de 1.01 con un intervalo de confianza de 95% (0.17 – 5.87) por lo que parecería un factor protector para embarazo múltiple el transferir más embriones, sin embargo esto es resultado de no tener embarazos en pacientes a las cuales se les transfirió más de 5 embriones. Por lo anterior, se necesitan más estudios de investigación prospectivos en los cuales se transfieran menos de 5 embriones, recomendando como una buena alternativa un estudio clínico controlado.

Las pacientes que se encontraron ausentes del factor tubo peritoneal tuvieron un OR de 0.40, con un intervalo de confianza de 95% (0.09 – 2.61) para embarazo múltiple, por lo que podemos concluir que el factor tubo peritoneal ausente no se puede considerar un factor de riesgo para embarazo múltiple en pacientes sometidas a FIV-TE.

### **XIII. Conclusiones**

Las técnicas de reproducción asistida han generado un incremento importante en la incidencia de embarazos múltiples, siendo los de alto orden fetal los que ocasionan un incremento importante en la morbimortalidad materna y un gran impacto económico a nivel social e institucional.

El presente estudio es resultado de la necesidad de intentar identificar los factores de riesgo para embarazo múltiple, con la finalidad de disminuir su incidencia en las pacientes que son sometidas a técnicas de reproducción asistida.

Es muy importante hacer notar que el embarazo múltiple es, en la mayoría de los casos, aceptado por las parejas que cursan con esterilidad, inclusive algunas de ellas piensan que es un premio al gran esfuerzo y al tiempo que han esperado para lograr el embarazo. Sin embargo, es responsabilidad de los médicos demostrar a las pacientes los riesgos y el elevado costo que esto genera. De la misma manera, se debe considerar un éxito reproductivo el embarazo único que concluya con un recién nacido de término sano en casa, como ya se ha descrito en la literatura.

Por el momento debemos concluir que la edad debe ser un factor de alarma para posible riesgo de embarazo múltiple principalmente en aquellas pacientes que muestren una tasa de fertilización mayor o igual al 80%.

Por otro lado, es recomendable contar con más estudios referentes a otros factores de riesgo, como podría ser el nivel sérico de estradiol al momento del disparo. Esto porque existe la creencia de que al tener mejor calidad de ovocitos se incrementa la tasa de implantación, pudiendo ser más frecuente la implantación de más de 1 embrión; es decir, un caso en que el incremento del embarazo múltiple es secundario a la técnica.

Es importante hacer notar que el incremento de los embarazos múltiples se ha generado a través de otra técnica de reproducción asistida denominada inseminación artificial, durante la cual no se puede controlar el número de embriones que tendrán la posibilidad de implantación. Esta última es la que amerita regulación y conciencia médica para evitar el gran costo socioeconómico para la pareja y para la institución que llevará a cabo el control del embarazo y la resolución.

En el INPer se tiene una incidencia del embarazo múltiple del 26% y del 2.9% para embarazos de alto orden fetal. Siendo similar a lo reportado en la literatura médica internacional.<sup>5</sup>

Los embarazos de alto orden fetal mostraron una importante disminución en su incidencia del 2003 al 2004, en relación a las mujeres que cursaron embarazo múltiple del 15% al 9.5%, lo cual puede atribuirse a la estandarización de criterios para la clasificación embrionaria, más que la reducción del número de embriones transferidos.

Finalmente, la transferencia de más embriones no mostró ser un factor de riesgo para embarazo múltiple, incluso mediante la utilización de una tabla estadística de correlación de 2x2, se obtuvo un resultado que parecería ser un factor protector, sin embargo, esto es secundario a que a las pacientes que se transfirieron 6 o más embriones tuvieron una falla de embarazo importante. Por lo cual, se debe de fijar una cantidad de embriones a transferir no mayor de cuatro y continuar el protocolo para ver resultados.

#### **XIV. Bibliografía**

- <sup>1</sup> ACOG: New reproductive technologies. Tech Bull 1990;140:1.
- <sup>2</sup> Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. Lancet 1978;2:336.
- <sup>3</sup> Barroso G, Vega E. Manual de procedimientos de reproducción asistida InPer 2005.
- <sup>4</sup> Shieve LA, Peterson HB, Meikle SF, Jeng G, Danel I, Burnett NM. Live birth rates and multiple birth risks using in vitro fertilization. JAMA 1999;282:1832-8.
- <sup>5</sup> Peterson M, Reading J, Hatasaka H, Parker K, Udoff L, Adashi E, Kuneck P, Erickson L, Malo J, Campbell B, Carell D. Use of outcomes-based data reducing high-order multiple pregnancies: the role of age, diagnosis, and embryo score. Fertil Steril 2004;81:1534-1541.
- <sup>6</sup> Matorras R, Mendoza R, Exposito A, Rodríguez-Escudero FJ. Influence of the time interval between embryo catéter loading and discharging on the success of IVF. Hum Reprod 2004;19:2027-2030.
- <sup>7</sup> Adashi EY, Barri PN, Berkowitz R. Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic. Reprod Biomed Online 2003;7:515-542.
- <sup>8</sup> Number to transfer in ART. Fertil Steril Suppl. 2004; 81:21-22.
- <sup>9</sup> Llaca V, Fernández J, Obstetricia Clínica 2000 Editorial Mc Graw Hill pp. 235-42.
- <sup>10</sup> Gardner MO, Goldenberg RW, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Cooper RL. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. Obstet Gynecol 1995;85:553-557.

- 
- <sup>11</sup> Skrablin S, Kuvacic I, Pavicic D, Kalafatic D, Goluz T. Maternal neonatal outcome in quadruplet and quintuplet versus triplet gestations. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:147-152.
- <sup>12</sup> Chelmow D, Penzias AS, Kaufman G, Cetrulo C. Costs of triplet pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:677-682.
- <sup>13</sup> Elsner C, Tucker M, Sweitzer C, Brockman W, Morton P, Wright G, Toledo A. Multiple pregnancy rate and embryo number transferred during in vitro fertilization, *AM J Obstet Gynecol* 1997; 177:350-354.
- <sup>14</sup> Laufer N., Tarlazar BC, Naftolin F., *In Vitro Fertilization; State of the Art. Seminars in Reproductive Endocrinology* 2:97, 1984.
- <sup>15</sup> Trouson AO, Mohr LR, Wood C, Lenton JF: Effect of Delayed Insemination on In Vitro Fertilization Culture, and Transfer of Human Embryos. *J. Reproduction and Fertility* 64:285, 1982.
- <sup>16</sup> Moore K, *Embriología Clínica* 1989 Ed Interamericana.
- <sup>17</sup> Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Geneva: World Health Organization, 1993.
- <sup>18</sup> Ramírez MA. Estudio epidemiológico en mil parejas estériles. *Ginecol Obstet Mex* 1989;57:67-72.