



Resultados perinatales en gestaciones conseguidas por técnicas de reproducción asistida

Koldo Carbonero-Martínez^a, David Pintado-Vera^b

(a) Hospital de Día Quironsalud Donostia. Gipuzkoa. Euskadi. España

(b) Unidad de Reproducción Asistida Quironsalud Pamplona. Navarra. España

Recibido el 10 de diciembre de 2018; aceptado el 25 de enero de 2019

PALABRAS CLAVE

Resultados perinatales.
Técnicas de reproducción asistida.
FIVTE.
ICSI.
Inseminaciones.

Resumen:

Desde el nacimiento del primer bebé tras fertilización in vitro (FIV) en Inglaterra (año 1978), las técnicas de reproducción asistida (TRA) han experimentado un crecimiento exponencial, tanto en su número como en su complejidad. Se estima que entre un 15%-17% de las parejas en edad reproductiva van a presentar problemas de esterilidad y que pueden ser subsidiarias de ser tratadas en unidades de reproducción asistida.

En España se estima en 800.000 el número de parejas estériles. La alta prevalencia de esta patología se debe fundamentalmente a dos factores etiológicos, la mala calidad seminal en los varones y la edad materna avanzada.

Se calcula que tras 40 años han nacido en el mundo alrededor de 5 millones de niños gestados por las diferentes técnicas de reproducción asistida.

La ley que regula los diferentes tratamientos de reproducción asistida es la Ley 14/2006 de 26 de mayo, publicada en el Boletín Oficial del Estado (BOE).

En este artículo se analizan los resultados perinatales de las gestaciones conseguidas por las diferentes técnicas de reproducción asistida. Para ello hemos utilizado los datos de diferentes registros de actividad de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF). El registro de actividad de la SEF es el registro oficial del ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) y en él vuelcan los datos más del 90% de las unidades de reproducción asistida tanto públicas como privadas.

Se concluye que el porcentaje de cesáreas y embarazos múltiples es mayor en las gestaciones obtenidas por las diferentes TRA que en las gestaciones por vía natural y que los peores resultados perinatales son básicamente cuando la mujer es mayor de 40 años y en los embarazos múltiples. Para poder mejorar los resultados perinatales de estas gestaciones, es necesario actuar en diferentes frentes informando a la población con deseos reproductivos que la edad de la mujer es básica de cara a un embarazo, que la paciente con problemas reproductivos deberá ser estudiada previamente desde el punto de vista obstétrico y que se deben tomar medidas en las Unidades de Reproducción para evitar, en la medida de lo posible, los embarazos múltiples.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Perinatal results in gestations achieved by assisted reproduction techniques

Abstract:

Since the birth of the first baby after In Vitro Fertilization in England (year 1978), Assisted Reproduction Techniques (ART) have experienced exponential growth, both in number and complexity. It is estimated that between 15% -17% of couples of reproductive age will present problems of sterility and that may be secondary to being treated in Assisted Reproduction Units.

In Spain, the number of infertile couples is estimated at 800,000. The high prevalence of this pathology is mainly due to two etiological factors, poor seminal quality in males and advanced maternal age.

It is estimated that after 40 years, around 5 million children born in the different Assisted Reproduction Techniques have been born in the world.

The law that regulates the different assisted reproduction treatments is Law 14/2006 of May 26, published in B.O.E.

In this article the perinatal results of the pregnancies obtained by the different Assisted Reproduction Techniques are analyzed. For this we have used the data from different Activity Records of the Spanish Fertility Society (SEF). The activity record of the SEF, is the official registry of the Ministry of Health, Social Services and Equality (MSSSI) and in it the data dump more than 90% of the Assisted Reproduction Units, both public and private.

It is concluded that the percentage of cesareans and multiple pregnancies is higher in the pregnancies obtained by the different T.R.A. than in natural pregnancies and that the worst perinatal results are basically when the woman is over 40 and in multiple pregnancies.

In order to improve the perinatal results of these pregnancies, it is necessary to act on different fronts informing the population with reproductive desires that the woman's age is basic in the face of a pregnancy, that the patient with reproductive problems should be previously studied from the point of obstetric view and that measures should be taken in the Reproduction Units to avoid, as far as possible, multiple pregnancies.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Etengabeko emaitzak haurdunaldiak lortzen lagundutako ugalketa-teknikek lortutakoak

Laburpena:

Lehen haurra jaiotze IVF ondoren Ingalaterran (1978) geroztik, laguntza bidezko ugalketa teknikak (ART) bizi izan hazkunde esponontziala, bai kopuruz eta beren complejidad. Se ere estimatzen duten 15%% -17 arteko ugaltze-adinoko bikoteek antzutasuna duten arazoak aurkeztuko dituzte eta ugalketa errepikapeneko unitateetan tratatu beharreko bigarrena izan daiteke.

Espanian estimatzen da bikoteen kopuruaren estériles. La gaixotasun honen prebalentzia altua batez ere bi etiologiko faktoreak, semen pobrea gizon kalitatea eta amen aurreratu 800.000 adina da. 40 urte igaro ondoren, munduan jaiotako 5 milioi haur inguruko ugalketa errepikapeneko tekniken artean jaiotakoak dira.

Laguntzako ugalketa tratamenduak arautzen duen legea 14/2006 Legea, maiatzaren 26koa, B.O.E. ean argitaratu da.

Artikulu hau lortzen Ugalketa teknikak hainbat haurdunaldiak emaitzak perinatal Asistida. Para honen datuak erabiliko ditugu jarduera desberdinetako egunkariak Espainiako Ugalkortasuna Society (SEF) jarduera hauei log SEF aztertzen dira, da Osasun, Gizarte Zerbitzu eta Berdintasun (To MSSSI) eta datu-Ministerioaren erregistro ofizialaren% 90 baino gehiago irauliko publikoak zein pribatuak Laguntza Bidezko Ugalketa Unitateak du. Erabaki da cesaretar ehunekoak eta haurdunaldi anitzak altuagoak direla T.R.A.ak lortutako haurdunaldietan. haurdunaldi naturaletan baino, eta perinatal emaitzarik okerrenak emakumeak 40 urte baino gehiago dituztenean eta haurdunaldi anitzetan oinarritzen direla. Ordena perinatal haurdunaldiak horien emaitzak hobetzeko, ezinbestekoa da hainbat fronte ugalketa desioak populazioaren emakumeen adina dela haurdunaldi baten aurrean ezinbestekoa da informatzea jardun da, ugalketa-arazoak dituzten gaixoak behar dituen aldetik aztertu Ikuspegi obstetrikokoan eta Ugalketa Unitateetan neurriak hartu beharko liriteke haurdunaldi anitzak saihesteko.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

Perinatal results.
Assisted reproduction techniques.
IVF.
ICSI.
Inseminations.

GILTZA-HITZAK

Perinatal emaitzak.
Lagunduriko ugalketa-rako teknikak.
FIVTE.
ICSI.
Inseminazioak.

La presente revisión se basa en una conferencia de la XLV Semana Médica de Bilbao, que se inauguró el martes, 2 de octubre de 2018, en Bilbao (Bizkaia). La conferencia versó sobre las consecuencias de una procreación tardía y los resultados perinatales en embarazos conseguidos por técnicas de reproducción asistida, que fue impartida por el doctor Koldo Carbonero.

Introducción histórica

La historia de los tratamientos reproductivos en humanos se remonta a la década de los años 60 del pasado siglo, cuando Robert Greenblatt y cols. publican un artículo sobre el uso del citrato de clomifeno en la inducción de la ovulación y su mecanismo de acción (bloqueando receptores hipotalámicos de estradiol)¹. A partir de este momento se pudieron realizar inseminaciones con semen de donante dirigiendo el ciclo ovárico.

Sin embargo, el logro con más significado y que constituye un hito en los tratamientos reproductivos se produce en 1978, con el nacimiento de Louise Brown en Manchester (Reino Unido) tras un proceso de fertilización in vitro y transferencia embrionaria (FIVTE)². Sus autores, los doctores Patrick C. Steptoe y Sir Robert G. Edwards consiguieron en su centro hospitalario de Bourn Hall, ubicado en Cambridge (Gran Bretaña), la proeza de fecundar un óvulo humano in vitro y que se desarrollase un embrión evolutivo en el laboratorio, transfiriéndolo posteriormente al útero materno consiguiendo así una gestación y un parto a término. Sir Robert G. Edwards recibió por dicho motivo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 2010.

Otro avance de calado, sobre todo en los tratamientos del factor masculino severo, se produjo en el año 1992 cuando nació el primer bebé gestado tras la técnica de microinyección espermática intracitoplasmática (ICSI) en Bruselas (Bélgica)³. Los doctores P. Devroey, G. Palermo y A. Van Steirteghem dieron un paso más, introduciendo un espermatozoide dentro del ovocito humano metafase II tras su captación ovárica, sin que la ultraestructura celular se alterase consiguiendo así un embrión evolutivo. Los centros reproductivos españoles no tardaron mucho en adquirir conocimientos y tecnología que les permitiese realizar dichos avances y en julio de 1984 nace en el Instituto Universitario Dexeus-Barcelona el primer "bebé probeta" español (equipo dirigido por el Dr. Pedro Barri)⁴ y en 1985 nace en el Hospital de Cruces-Baracaldo-Vizcaya el primer "bebé probeta" concebido en un hospital de la red pública española (equipo dirigido por el Dr. José Ángel Portuondo)⁵.

Los médicos especialistas en medicina reproductiva han contado desde el inicio con el desarrollo, por parte de la industria farmacéutica, de fármacos cada vez más eficaces y específicos para poder estimular la ovulación y así poder avanzar en las técnicas de reproducción asistida (TRA). Hoy en día disponemos de las gonadotropinas hipofisarias de origen urinario y de origen recombinante, FSH y LH (isómeros alfa, beta y delta), de la hCG urinaria y recombinante, de los agonistas y antagonistas de la GnRH^{6,7} y por supuesto del citrato de clomifeno¹, como principales componentes del arsenal

terapéutico para poder realizar hiperestimulaciones ováricas controladas, base de casi todas las TRA.

Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define 'esterilidad' como la incapacidad de conseguir una gestación tras el plazo de un año manteniendo relaciones sexuales, sin método anticonceptivo alguno⁸.

La prevalencia de las parejas estériles en el mundo occidental, estaría entre un 15-17% de las parejas en edad reproductiva, según los diferentes estudios epidemiológicos consultados^{9,10}. El porcentaje ha ido aumentando de manera significativa a lo largo de los últimos 20 años.

En la década de los años 80 del siglo pasado no llegaba al 10%. En España se estima en 800.000 el número de parejas estériles. Se admite que cada año, en los países industrializados, entrarían unas 1.200 nuevas parejas estériles por millón de habitantes, lo que supondría en España unas 44.000 parejas nuevas al año.

El aumento progresivo del número de parejas con problemas reproductivos se debe en gran medida a la etiología más prevalente de la esterilidad en la actualidad, que es, si nos referimos al factor masculino, la mala calidad seminal, testada objetivamente por la OMS con cada actualización de las guías con los parámetros de normalidad del seminograma^{11,12}, y en lo referente al factor femenino, la principal causa es la edad inadecuada de las mujeres a la hora de plantearse la maternidad; estudios del Instituto Nacional de Estadística (INE) nos dicen que en España la edad media de la mujer al nacimiento de su primer hijo es de 31,5 años¹³ y como es bien sabido, la mujer empieza a perder poco a poco su fertilidad a partir de los 30 años, siendo a partir de los 35 años cuando este declive se hace todavía más evidente, y de ahí hasta el cese total de la función ovárica.

El número de ciclos de las diferentes TRA, realizados en España por las numerosas unidades de reproducción asistida tanto de centros públicos como privados, ha ido creciendo de forma exponencial a lo largo de los años, y así en el año 2014, según el registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), se realizaron 54.024 ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios y 36.463 inseminaciones artificiales (66,2% con semen conyugal y 33,8% con semen de donante)¹⁴.

Por último, es importante conocer que tras los 40 años de vida de la FIV, se calcula que han nacido en el mundo alrededor de 5 millones de niños gracias a estas técnicas.

Técnicas de reproducción asistida

Se define como técnica de reproducción asistida (TRA) cualquier tratamiento encaminado a conseguir una gestación, en el que no intervengan las relaciones sexuales. Esto excluye las inducciones de la ovulación con coitos dirigidos.

En la actualidad se realizan las siguientes TRA:

- IAC (Inseminación artificial con semen conyugal).
- IAD (Inseminación artificial con semen de donante).
- FIVTE (Fertilización in vitro y transferencia embrionaria).

- ICSI (Microinyección espermática intracitoplasmática).
- DGP (Diagnóstico genético preimplantacional).
- RO (Recepción de ovocitos donados).
- ROPA (Recepción de ovocitos de pareja propia).
- Vitrificación (ovocitos/embriones).
- Criopreservación (espermatozoides/tejido testicular).
- Lavado seminal (parejas serodiscordantes).

La indicación de cada técnica en particular debe ser propuesta tras un diagnóstico etiológico lo más preciso posible, logrado mediante un estudio reproductivo adecuado y protocolizado.

Para realizar de manera especializada las diferentes TRA se han constituido las llamadas unidades de reproducción humana asistida, que son equipos multidisciplinares compuestos básicamente por especialistas en Ginecología, Embriología, Andrología, Genética, Psicología y Anestesia. Por supuesto, apoyadas por personal de enfermería y administración específicos. Su ubicación ideal sería dentro de una estructura hospitalaria, puesto que de ese modo se facilitaría el estudio integral de los pacientes, que en muchas ocasiones requieren valoración complementaria de otros especialistas y de la realización de actos quirúrgicos que deben realizarse en áreas apropiadas para este tipo de procedimientos.

Se establecerían tres niveles de actuación: nivel clínico, nivel de laboratorio y nivel psicológico que, funcionando coordinadamente, afronten los problemas reproductivos planteados, tanto en su diagnóstico como en su respuesta terapéutica.

Marco legal

Debido a la complejidad y singularidad de las TRA, así como de la rápida implementación de las mismas, es obligado establecer un marco jurídico que las regule, en beneficio de los usuarios y de los especialistas en Medicina Reproductiva. No olvidemos que en los diferentes programas reproductivos se trabaja con gametos propios, gametos donados, gametos y embriones criopreservados, así como con técnicas genéticas dirigidas a evitar una descendencia afectada de enfermedades hereditarias.

En España se publicó por primera vez una norma reguladora en forma de Ley en 1988, una de las primeras en entrar en vigor a nivel Europeo. Esto llegó tras el consenso entre la Comisión Especial de Estudio de la Fecundación In Vitro y la Inseminación Artificial y los diputados del Congreso, en representación de los diferentes partidos políticos (Ley 35/1988 de 22 de noviembre). A partir de entonces se han sucedido modificaciones. La primera dio lugar a la Ley 42/2003 de 21 de noviembre y la última se produjo en el año 2006 dando lugar a la ley vigente que regula las Técnicas de Reproducción Asistida (Ley 14/2006 de 26 de mayo). Para estas actualizaciones de la ley inicial se ha contado con diferentes informes emitidos desde el año 2000 por la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. Hay que destacar que la ley actual, aparte de regular todos los procesos implicados en los tratamientos repro-

ductivos, prohíbe la subrogación uterina, la elección del sexo por indicación social y la clonación de embriones humanos.

Resultados perinatales

El incremento extraordinario en el número de ciclos de TRA a lo largo de las últimas décadas ha supuesto en todo el mundo una ayuda inestimable para las parejas con problemas de fertilidad, consiguiendo gestaciones que de otra forma o en tiempos pretéritos hubieran sido imposibles.

Sin embargo se ha confirmado en numerosos estudios de diferentes países, que los resultados perinatales en las gestaciones derivadas de estos procedimientos son peores que en gestaciones conseguidas por vía natural^{15,16}. Está documentado que hay más incidencia de gestaciones múltiples¹⁷, prematuridad¹⁵, bajo peso para la edad gestacional¹⁵, placenta previa, inducción al parto, diabetes gestacional¹⁸ y cesáreas¹⁹.

Si bien los motivos no están muy claros y los estudios retrospectivos realmente no aclaran la etiología de estos peores resultados, sí es cierto y comprobable, que los resultados perinatales empeoran cuando se trata de gestaciones múltiples o en mujeres con edades superiores a los 40 años^{20,21}.

La tasa de multiparidad en gestaciones tras TRA ha estado siempre muy por encima de aquellas resultado de gestaciones espontáneas debido a que, para optimizar los resultados en ciclos de inseminación (embarazos por ciclo), normalmente se inducen estimulaciones ováricas, y como consecuencia de ello se producen plurivulaciones¹⁷.

En el caso de los ciclos de FIV/ICSI, la política de introducir más de un embrión por transferencia, se debe a que, sobre todo en los inicios de dichas técnicas, los resultados eran muy limitados y de esta forma se lograban incrementar las tasas de embarazo por transferencia²².

La edad de las mujeres que acceden a las unidades de reproducción asistida ha ido en aumento de forma progresiva y en la actualidad el número de mujeres de más de 40 años que se someten a tratamientos en España es significativo; según el Registro Nacional de Actividad de 2015 – Registro SEF¹⁴, el número de ciclos de FIV/ICSI realizados a mujeres de más de 40 años representó el 22,4% del total de los ciclos realizados en España en el año 2015.

Por último, el perfil de las parejas tratadas por esterilidad o infertilidad, al margen de la edad, puede influir en los peores resultados perinatales de sus gestaciones. Hay que considerar que entre las etiologías ligadas a problemas reproductivos femeninos se encuentran la obesidad²³, la anorexia, endocrinopatías (como el hipotiroidismo y la diabetes)²⁴, trombofilias, hipertensión arterial, síndromes congénitos (Marfan, Turner, etc.), epilepsia y diversos desórdenes cardiopulmonares. En todos los casos anteriormente referidos, los embarazos serían etiquetados de riesgo y conllevarían a priori peores resultados perinatales.

Para comprobar objetivamente los resultados perinatales en España tras las TRA, lo ideal es recurrir a los

Tabla I
Número de ciclos (todas las técnicas) en función de la edad de la mujer

	< 35 años	35 – 39 años	≥ 40 años	Edad no anotada	Total
Ciclos para obtención de oocitos propios	15226	25426	12090	1282	54024
Criotransferencias (CT) de embriones criopreservados procedentes de oocitos propios	9081	11685	4869	216	25851
Ciclos de recepción de oocitos de donante	1129	3440	11401	163	16133
CT de embriones criopreservados procedentes de oocitos de donante	881	2869	10727	205	14682

datos presentados anualmente en el Registro Nacional de Actividad – Registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF). El último publicado es del año 2015. Este es el registro oficial de las Técnicas de Reproducción Asistida del ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). En él se realiza un análisis estadístico de todos los datos nacionales oficiales, cubriendo todas las TRA y a todos los centros españoles acreditados para practicarlas. En el registro del año 2015 han participado 291 centros reproductivos.

Respecto a la distribución por edades de las técnicas de FIV/ICSI, se comprueba que el mayor grupo de pacientes que realiza ciclos con ovocitos propios se concentra entre los 35 y 39 años. Si nos referimos a ciclos con ovocitos donados, el grupo más numeroso estaría en las mujeres de 40 o más años (Tabla I). Respecto a las semanas de gestación en que se produjo el parto en ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios, cabe destacar que el 81,8% se encontraban entre las semanas 37–41, si se trataba de gestaciones simples, y un 46,5% si eran gestaciones gemelares (tabla II).

En la siguiente tabla se representan los resultados perinatales de todas las TRA FIV/ICSI en todas sus va-

riantes. Destaca el porcentaje de cesáreas, muy por encima del índice de cesáreas en pacientes no provenientes de TRA (tabla III).

Respecto a las gestaciones obtenidas por inseminación tanto conyugal como con semen de donante, IAC/IAD, el porcentaje de embarazos múltiples fue de un 10,4% en IAC y de un 11,8% en IAD, datos bastante razonables teniendo en cuenta que la mayoría de los ciclos de inseminaciones se realizan bajo estimulación ovárica.

El porcentaje de abortos y ectópicos se encuentra en rangos similares al de embarazos naturales (tabla IV). Respecto a los resultados perinatales de las gestaciones conseguidas por IAC/IAD, destaca el porcentaje de cesáreas global, representando un 30,5% de los partos (tabla V).

Conclusiones

En los embarazos conseguidos por las diferentes técnicas de reproducción asistida, comparados con los embarazos conseguidos por vía natural, hay:

- Mayor índice global de cesáreas.
- Mayor tasa de embarazos múltiples.
- Igual porcentaje de partos a término.

Tabla II
Oocitos propios: Multiplicidad de los partos en función de la semana de gestación

	Feto único	Gemelar	Triple o más	Total
Semanas de gestación 20-27	39 (0,6%)	34 (2,5%)	0 (0,0%)	73 (0,9%)
Semanas de gestación 28-32	132 (2,0%)	145 (10,6%)	5 (35,7%)	282 (3,5%)
Semanas de gestación 33-36	714 (10,7%)	495 (36,2%)	8 (57,1%)	1.217 (15,2%)
Semanas de gestación 37-41	5.444 (81,8%)	635 (46,5%)	1 (7,1%)	6.080 (75,7%)
Semanas de gestación ≥42	96 (1,4%)	10 (0,7%)	0 (0,0%)	106 (1,3%)
Parto conocido sin conocer la fecha	228 (3,4%)	47 (3,4%)	0 (0,0%)	275 (3,4%)
Total	6.653	1.366	14	8.033

Tabla III
Resultados perinatales

	Parto eutócico	Parto por cesárea	Nacidos vivos niñas	Nacidos vivos niños	ILE (*)	Malformaciones (**)	Nacidos muertos (***)
FIV oocitos propios	582	377 (39,3%)	545	606 (52,6%)	11	32 (2,8%)	10 (0,9%)
ICSI oocitos propios	4.097	2.522 (38,1%)	3.811	3.865 (50,4%)	81	225 (2,9%)	62 (0,8%)
FIV oocitos donante	87	143 (62,2%)	132	149 (53,0%)	3	8 (2,8%)	4 (1,4%)
ICSI oocitos donante	1.439	2.364 (62,2%)	2.435	2.452 (50,2%)	11	212 (4,3%)	18 (0,4%)
CT oocitos propios	2.951	2.361 (44,4%)	3.005	3.062 (50,5%)	46	154 (2,5%)	29 (0,5%)
CT oocitos donante	1.403	1.926 (57,9%)	1.970	1.856 (48,5%)	15	159 (4,2%)	31 (0,8%)
Ciclos de DGP	486	463 (48,8%)	559	542 (49,2%)	3	25 (2,3%)	7 (0,6%)
FIV-ICSI oocitos desvitrificados propios	94	64 (40,5%)	88	86 (49,4%)	1	13 (7,5%)	1 (0,6%)
FIV-ICSI oocitos desvitrificados donante	809	1.167 (59,1%)	1.206	1.203 (49,9%)	11	82 (3,4%)	10 (0,4%)
CT oocitos desvitrificados propios (revitrif.)	17	18 (51,4%)	16	21 (56,8%)	0	2 (5,4%)	0 (0,0%)
CT oocitos desvitrificados donante (revitrif.)	184	251 (57,7%)	254	268 (51,3%)	2	40 (7,7%)	10 (1,9%)
C. Donación embriones	232	332 (58,9%)	341	349 (50,6%)	3	35 (5,1%)	2 (0,3%)
C. Acumulación oocitos	82	34 (29,3%)	68	63 (48,1%)	0	3 (2,3%)	1 (0,8%)
Totales	12.465	12.022 (49,1%)	14.430	14.524 (46,3%)	187	990 (3,4%)	185 (0,6%)

(*) Interrupciones Legales de Embarazo. (**) Malformaciones mayores y menores. Porcentaje respecto a "Nacidos vivos". (***) Tasa de muerte perinatal. Porcentaje respecto a "Nacidos vivos" + "Nacidos muertos".

- Igual porcentaje de abortos y embarazos ectópicos.
- Igual tasa de mortalidad perinatal.
- Misma proporción de recién nacidos niños/niñas.
- Peores resultados perinatales en mujeres mayores de 40 años y en gestaciones múltiples.

Recomendaciones

Si queremos mejorar los resultados perinatales de las TRA, habría que actuar sobre las principales causas de los mismos.

Para favorecer la disminución de la edad de las pacientes que buscan gestación, se deben proponer medidas informativas dirigidas a la población en edad reproductiva y encaminadas a advertir de que la edad, sobre todo en la mujer, representa un factor clave en la fertilidad, y que esta va disminuyendo progresivamente a partir de los 30 años²⁵. Esta labor es responsabilidad de los médicos de atención primaria, de los ginecólogos y de las sociedades médicas relacionadas con la Medicina Reproductiva.

Tabla IV
Tipos de embarazo

	IAC	IAD	Total
Únicos	2.820 (89,6%)	2.219 (88,2%)	5.039 (89,0%)
Gemelares	298 (9,5%)	268 (10,7%)	566 (10,0%)
Triples	23 (0,7%)	24 (1,0%)	47 (0,8%)
> 3 sacos	7 (0,2%)	4 (0,2%)	11 (0,2%)
Total múltiples	328 (10,4%)	296 (11,8%)	624 (11,0%)
Total gestaciones	3.148 (13,0%)	2.515 (20,4%)	5.663 (15,5%)
Evolución de los embarazos	IAC	IAD	Total
Abortos	583 (18,5%)	433 (17,2%)	1.016 (17,9%)
Ectópicos	54 (1,7%)	49 (1,9%)	103 (1,8%)

Tabla V
Resultados perinatales, IAC - IAD

	IAC	IAD	Total
Partos ⁽¹⁾	2.404 (55,7%)	1.914 (44,3%)	4.318 (100%)
Tipo de parto desconocido ⁽²⁾	146 (6,1%)	132 (6,9%)	278 (6,4%)
Partos eutócicos	1617	1.190	2.807
Cesáreas ⁽³⁾	641 (28,4%)	592 (33,2%)	1.233 (30,5%)
Niñas	1.175	1.022	2.197
Niños ⁽⁴⁾	1.266 (51,9%)	1.055 (50,8%)	2.321 (51,4%)
ILE ⁽⁵⁾	25	20	45
Malformaciones ⁽⁶⁾	27 (1,1%)	29 (1,4%)	56 (1,2%)
Nacidos Muertos ⁽⁷⁾	9 (0,4%)	17 (0,8%)	26 (0,6%)

(1) Porcentaje respecto al total. (2) Porcentaje respecto al total de cada técnica. (3) Porcentaje respecto a “Eutócico” + “Cesárea”. (4) Porcentaje respecto a “Niñas” + “Niños”. (5) Interrupciones Legales de Embarazo. (6) Malformaciones mayores y menores. Porcentaje respecto a “Niñas” + “Niños”. (7) Tasa de muerte perinatal. Porcentaje respecto a “Niñas” + “Niños” + “Nacidos muertos”.

Asimismo, es conveniente hacer entender que las gestaciones por encima de los 40 años representan mayor riesgo desde el punto de vista obstétrico, independientemente del estado de salud de la gestante²¹. En España, a pesar que la Ley de Reproducción Asistida lo permite, la inmensa mayoría de las unidades de reproducción no realizan ninguna TRA a mujeres de más de 50 años.

El consenso en disminuir la tasa de gestaciones múltiples es unánime, y de hecho a lo largo de los últimos años se han podido bajar los porcentajes de multiparidad transfiriendo menos embriones por ciclo (tabla VI)¹⁴, de-

bido en gran parte, a la aparición de nuevas técnicas como la vitrificación²⁶ y del perfeccionamiento de los laboratorios de embriología, con incubadores de última generación que han conseguido optimizar notablemente los resultados. Por otro lado, en las inseminaciones se procura utilizar protocolos de estimulación ovárica menos agresivos e incluso utilizar ciclos naturales sin estimulación ovárica.

Por último, es recomendable la valoración exhaustiva, por parte de los especialistas en Medicina Reproductiva, de los factores de riesgo obstétrico de sus pacientes antes de iniciar los tratamientos pertinentes.

Tabla VI
Oocitos propios en fresco: Evolución de la política de transferencia embrionaria 1998-2016

Año	1 embrión	2 embriones	3 embriones	> 3 embriones
1998	9.80%	16.30%	41.80%	31.90%
1999	8.60%	16.30%	45.60%	29.40%
2000	8.90%	21.60%	45.60%	23.90%
2001	9.70%	25.70%	51.50%	13.10%
2002	11.40%	34.90%	42.30%	11.40%
2003	12.10%	44.40%	36.70%	6.80%
2004	13.30%	49.80%	36.90%	—
2005	14.40%	53.60%	32.00%	—
2006	14.70%	59.90%	25.40%	—
2007	15.50%	62.30%	22.10%	—
2008	14.20%	63.20%	22.60%	—
2009	15.60%	68.20%	16.10%	—
2010	17.40%	69.40%	13.20%	—
2011	17.90%	70.90%	11.10%	—
2012	19.60%	72.00%	8.40%	—
2013	21.80%	71.50%	6.80%	—
2014	25.40%	68.20%	6.40%	—
2015	27.90%	67.40%	4.70%	—
2016	31.50%	65.00%	3.50%	—

Esta recomendación viene avalada por distintos grupos de expertos, como el Committee Opinion of The American College of Obstetricians and Gynecologists²⁷, a su vez apoyado por la American Society for Reproductive Medicine y la Society for Maternal-Fetal Medicine.

Bibliografía

- 1 Roy S, Greenblatt RB, Mahesh VB, Jungck EC. Clomiphene Citrate: Further Observations on Its Use in Induction of Ovulation in the Human and on Its Mode of Action. *Fertility and sterility*. 1963;14:575-95.
- 2 Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366.
- 3 Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340(8810):17-8.
- 4 Carol M. El primer 'bebé probeta' español nació anoche en Barcelona. *El País*. 1984.
- 5 Primer niño probeta vasco. *El País*. 1985.
- 6 Ludwig M, Westergaard LG, Diedrich K, Andersen CY. Developments in drugs for ovarian stimulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(2):231-47.
- 7 Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, Garcia-Velasco JA, Klein BM, Arce JC, et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertility and sterility*. 2017;107(2):387-96 e4.
- 8 Carbonero-Martínez JL. Resultados perinatales en gestaciones conseguidas por técnicas de reproducción asistida. *Progresos de obstetricia y ginecología: revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*. 2017;60(3):197-202.
- 9 Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Human reproduction*. 2004;19(7):1548-53.
- 10 Maruani P, Schwartz D. Sterility and fecundability estimation. *J Theor Biol*. 1983;105(2):211-9.
- 11 Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2015;19:22-33.
- 12 Virtanen HE, Jorgensen N, Toppari J. Semen quality in the 21(st) century. *Nat Rev Urol*. 2017;14(2):120-30.
- 13 Instituto Nacional de Estadística. Edad Media a la Maternidad por orden del nacimiento según nacionalidad (española/extranjera) de la madre. Madrid; 2017. Disponible en: <http://www.ine.es>.
- 14 Registro Nacional de Actividad: Registro SEF; 2015. Disponible en: <https://www.registrosef.com/>.
- 15 Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):551-63.
- 16 McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2004;82(6):1514-20.
- 17 Black M, Bhattacharya S. Epidemiology of multiple pregnancy and the effect of assisted conception. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(6):306-12.
- 18 Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2012;97(2):324-31.
- 19 Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertility and sterility*. 1998;70(2):240-5.
- 20 Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-12.
- 21 Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA*. 1992;268(7):886-90.
- 22 Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, Serour GI, Templeton A. Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD003416.
- 23 Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):498-506.
- 24 Weiss RV, Clapauch R. Female infertility of endocrine origin. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(2):144-52.
- 25 Johnson JA, Tough S, Sogc Genetics C. Delayed childbearing. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(1):80-93.
- 26 Vajta G, Kuwayama M. Improving cryopreservation systems. *Theriogenology*. 2006;65(1):236-44.
- 27 American College of O, Gynecologists' Committee on Obstetric P, Committee on G, Food US, Drug A. Committee Opinion No 671: Perinatal Risks Associated With Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol*. 2016;128(3):e61-8.