



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

MÁSTER UNIVERSITARIO DE BIOLOGÍA Y
TECNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

**“FACTORES RELACIONADOS
CON LA ELECCIÓN DE
TRANSFERENCIA EMBRIONARIA
DOBLE”**

AUTOR:

Claudia Virginia Rondón Martínez

TUTOR (es):

Dr. Placido Llana

Dra. Rebeca Uría

Julio 2022

**“FACTORES RELACIONADOS CON
LA ELECCIÓN DE
TRANSFERENCIA EMBRIONARIA
DOBLE”**

ÍNDICE

ÍNDICE

1. GLOSARIO DE TÉRMINOS	2
2. INTRODUCCIÓN	4
3. MARCO TEÓRICO.....	7
3.1 Causas de infertilidad.....	7
3.2 Transferencia Embrionaria	7
3.2.1 Transferencia de embrión único (SET).....	8
3.2.2 Transferencia embrionaria doble (DET).....	8
3.3 Calidad Embrionaria	8
3.4 Criterios para realizar DET	9
3.5 Tendencia y legislación en España y otros países de Europa.....	11
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	14
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
6. RESULTADOS	20
7. DISCUSIÓN.....	33
8. CONCLUSIONES	37
9. BIBLIOGRAFÍA	39

GLOSARIO
DE
TÉRMINOS

1. GLOSARIO DE TÉRMINOS

ASEBIR: Asociación para el estudio de la Biología de la Reproducción.

ASRM: American Society for Reproductive Medicine.

DET: Transferencia embrionaria doble.

eSET: Transferencia electiva de embrión único.

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology.

FIV: Fecundación in vitro.

GnRh: Hormona liberadora de gonadotropina.

hCG: Gonadotropina coriónica humana.

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias.

IAC: Inseminación artificial conyugal.

IAD: Inseminación artificial con semen de donante.

ICSI: Microinyección intracitoplasmática de espermatozoide.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

OMS: Organización mundial de la salud.

SEF: Sociedad española de fertilidad.

SET: Transferencia embrionaria única.

TRA: Técnica de reproducción asistida.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 40 años desde que se empezaron a utilizar las técnicas de reproducción asistida (TRA)¹, a lo largo del tiempo han ocurrido grandes avances y ciertos cambios respecto a la manera de realizar estas técnicas, como el periodo de cultivo embrionario, en día 3 o cleavage a día 5 o blastocisto²; el surgimiento del time-lapse con la posibilidad de evaluar la morfocinetica del embrión en tiempo real³; el número de embriones a transferir, de transferirse dos o más embriones a la transferencia de un único embrión⁴; además de la transferencia en fresco, se ha implementado la criotransferencia por el desarrollo de las técnicas de vitrificación/congelación de gametos y embriones⁵; todo esto con el fin de disminuir el riesgo de embarazo múltiple que es aún mayor cuando es producto de las TRA⁶, mejorar las tasas de implantación, embarazo evolutivo y nacido vivo⁷.

Estas técnicas varían según cada localidad y su legislación, en el caso de España según la ley de reproducción asistida 14/2006 se permite transferir hasta 3 embriones⁸, aunque la tendencia de transferir un único embrión ha incrementado en los últimos años⁹, sin embargo, aún no existe un consenso homogéneo para determinar cuándo estaría indicado realizar una transferencia embrionaria única o doble, ya que en algunos casos factores como la edad materna, ciclos de FIV previos, y la calidad embrionaria pueden influir en el número de embriones a transferir¹⁰, con el propósito de aumentar la tasa de nacido vivo, teniendo en cuenta además la tasa de embarazo acumulado, y al mismo tiempo disminuir el riesgo de embarazo múltiple¹¹. Por lo tanto, es importante individualizar cada caso para evaluar los posibles factores de riesgo e historia clínica de cada paciente, con el fin de determinar el número de embriones a transferir.

Es importante conocer la esfera psicológica de las pacientes en la unidad de reproducción asistida, en el caso de que su deseo sea un embarazo múltiple, explicar las posibles implicaciones y los riesgos obstétricos y/o perinatales que puedan estar presentes¹², como preeclampsia, cesárea, abortos, prematuridad, y bajo peso al nacer¹³, aunque los riesgos no están exentos incluso al realizar transferencias embrionarias únicas¹⁴.

El presente estudio pretende discernir los criterios utilizados para realizar transferencia embrionaria doble a las pacientes candidatas a TRA y así poder unificar estos datos y ser utilizados en futuras investigaciones.

MARCO TEÓRICO

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Causas de infertilidad

Es importante definir el termino infertilidad/esterilidad como la incapacidad de una pareja sexualmente activa para obtener un embarazo, luego de relaciones sexuales sin el uso de métodos anticonceptivos, por un periodo superior a un año. Este tiempo puede acortarse a 6 meses si la mujer tiene más de 35 años. Las causas de infertilidad son varias, en las que destaca el factor femenino, factor masculino, factor mixto, o factor de origen desconocido¹⁵.

Entre las causas de factor femenino, a su vez se encuentran las causas de origen ovulatorio como insuficiencia ovárica primaria, disfunción ovulatoria; causas de origen uterino como leiomiomas, adenomiosis, alteraciones anatómicas, etc; causas de origen tuboperitoneales como hidrosalpinx; y otras causas de origen hipotalámico como amenorrea hipotalámica hipogonadotrópica, endometriosis, Síndrome de Ovario Poliquístico¹⁶. Así mismo, según el registro nacional de actividad de la SEF en el 2019¹⁷, donde se analizaron las indicaciones de los ciclos de FIV con ovocitos frescos propios, el factor femenino fue el más frecuente, representando un 40% del total de ciclos.

Además, cabe mencionar las causas por factor masculino, como infecciones, exposición a tóxicos, variantes anatómicas, varicocele, enfermedades sistémicas, anticuerpos antiespermatozoides, causas genéticas como microdelección del cromosoma Y, síndrome de XXY (Klinefelter), fibrosis quística, causas obstructivas como agenesia de conductos deferentes, disfunción eyaculatoria, etc¹⁶. Estas causas representan un 20% según la SEF 2019.

Las causas mixtas donde se incluye tanto el factor femenino como el factor masculino representan un 21%, y las causas de origen desconocido representan un 11%. El otro 8 % corresponde a los ciclos en mujeres solas sin factor asociado y a las parejas con enfermedades infecciosas transmisibles, con un 7,7% y 0,3%, respectivamente.

3.2 Transferencia Embrionaria

La técnica más extendida hoy en día es la transferencia embrionaria intrauterina a través del canal cervical, guiada por ecografía por vía abdominal o transvaginal, el tipo de catéter a utilizar dependerá del centro clínico y del profesional que hará la técnica,

aunque el uso de catéter blando ha demostrado ser más efectivo en comparación a otros, también se recomienda retirar el moco cervical antes de hacer la transferencia y el sitio de transferencia del embrión se debería realizar en la porción central del útero a 1-2cm del fondo¹⁸⁻²⁰. Así mismo, se recomienda realizar la técnica cuando el grosor endometrial este entre 10 – 12mm, nunca menor a 5mm, ya que se ha demostrado que se relaciona con bajas tasas de implantación²¹. También es importante recalcar el día de la transferencia embrionaria, la mayoría de los autores recomiendan la transferencia en día 5-6 de cultivo embrionario²². No se recomienda el reposo en cama, la acupuntura, ni retardar la remoción del catéter, aunque el uso de antibióticos profilácticos tampoco se recomienda antes de realizar la transferencia, hay que individualizar cada caso y categorizar a las pacientes que se podrían beneficiar de su uso en caso de sospecha de endometritis²³.

3.2.1 Transferencia de embrión único (SET)

La transferencia de embrión único se indica cuando solo hay un embrión disponible para transferir, en cambio la transferencia electiva de un embrión (eSET), es cuando se elige transferir un embrión, existiendo más embriones de buena calidad y estadio adecuado que pueden ser criopreservados para ciclos posteriores²⁴.

3.2.2 Transferencia embrionaria doble (DET)

La transferencia embrionaria doble se realiza cuando existe indicación de transferir dos embriones, en caso de obtener embriones de baja calidad, edad materna avanzada (>35 años), >3 ciclos de FIV previos²⁵, coste-efectividad, o por deseo de la paciente²⁶.

3.3 Calidad Embrionaria

La calidad embrionaria es determinada por el estudio morfológico del embrión, según sus características se clasifica en orden de mejor a peor calidad, la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR), los cataloga según sus características morfológicas y cinéticas²⁷, lo cual ha ido evolucionando gracias al avance de las nuevas tecnologías time-lapse. Las categorías desde la A hasta la D, van desde la más óptima a la de peor calidad, y se evalúa desde el D+2 o cigoto, al día D+6 o blastocisto.

- Categoría A: Embrión de óptima calidad con máxima capacidad de implantación.
- Categoría B: Embrión de buena calidad con elevada capacidad de implantación.

- Categoría C: Embrión regular con probabilidad de implantación media.
- Categoría D: Embrión de mala calidad con capacidad de implantación baja.

3.4 Criterios para realizar DET

Según la revisión de Cochrane (2020)²⁸, se estudiaron varias comparaciones, de las cuales se hará mención de dos, la primera al realizar eSET en un solo ciclo vs DET en un solo ciclo, y la segunda al hacer eSET por dos ciclos seguidos, en fresco o criotransferencia, vs DET en un solo ciclo. Entre los hallazgos se destacó la tasa de nacido vivo acumulado y la tasa de embarazo acumulado, donde se demostró que estas disminuían al realizar la eSET en un solo ciclo, sin embargo, no se encontraron diferencias con la DET cuando se realizaban dos ciclos de eSET en fresco o seguida de una criotransferencia (42% DET vs 34-46% eSET). Así mismo, la tasa de gestación múltiple fue mayor al realizar la DET en comparación con la eSET en dos ciclos seguidos (13% DET vs 0-3% eSET). Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la transferencia en periodo de cleavage o blastocisto, ni en las tasas de aborto. Se sugiere que la mejor opción sería realizar ciclos de eSET seguidas, ya sea mediante transferencia en fresco o por criotransferencia, ya que ha demostrado no tener diferencias en cuanto a la tasa de nacido vivo y de embarazo acumulado en comparación con DET, y al mismo tiempo, disminuiría el riesgo de embarazo múltiple; sin embargo, la evidencia fue de poca a moderada calidad, además es importante destacar que solo se incluyeron mujeres con buen pronóstico, es decir, con edades <35 años y con embriones de buena calidad, por lo tanto es necesario realizar estudios donde se incluyan mujeres con edad materna avanzada, ciclos previos fallidos y pocos embriones de buena calidad.

Otras organizaciones como American Society for Reproductive Medicine (ASRM)²⁹ y National Institute for Health and Care Excellence (NICE)³⁰ hicieron una guía de recomendaciones al momento de realizar la transferencia y el número de embriones a transferir.

La ASRM define como buen pronóstico de embarazo, edad <35 años; uno o más embriones de buena calidad disponibles para criopreservar; embriones euploides; y nacido vivo de un ciclo de FIV previo. El número de embriones a transferir será determinado por el médico y la paciente, según el pronóstico, la edad y los datos de su historia clínica.

A. Pacientes con buen pronóstico:

- Se debería limitar a transferir un único embrión euploide, independientemente de la edad.

- Pacientes <35 años deberían recibir transferencia de embrión único, indiferentemente del estadio.

- Pacientes entre 35-37 años, se debería considerar transferencia de embrión único.

- Pacientes entre 37-40 años no se debería transferir más de 3 embriones en estadio de cleavage no testeados, y tampoco más de 2 embriones en estadio de blastocisto

B. Pacientes con pronóstico desfavorable:

- En las categorías mencionadas anteriormente según la edad, deberán recibir transferencia de un embrión adicional, evaluando cada caso de manera individual, así mismo se informará de los posibles riesgos de un embarazo múltiple.

- En caso de pacientes con buen pronóstico y múltiples ciclos de FIV fallidos al transferir embriones de buena calidad, se considerará la transferencia de un embrión adicional.

- En caso de pacientes con una comorbilidad asociada que incremente con el embarazo múltiple, no se deberá transferir más de un embrión.

Por otra parte, el instituto NICE realiza una serie de recomendaciones basado en la edad y el número de ciclo de FIV.

A. Mujeres <37 años:

- Primer ciclo de FIV, transferir un solo embrión.

- Segundo ciclo de FIV, realizar transferencia de un solo embrión si hay más de un embrión de buena calidad disponible, en caso contrario considerar realizar transferencia embrionaria doble si no hay más embriones de buena calidad disponibles.

- Tercer ciclo de FIV, no transferir más de dos embriones.

B. Mujeres 37-39 años:

- Primer o segundo ciclo de FIV, transferir embrión único en caso de que haya más de un embrión de buena calidad disponible. Considerar transferir dos embriones en caso de que no haya más disponibles de buena calidad.

- Tercer ciclo, no transferir más de dos embriones.

C. Mujeres 40 años:

- Considerar transferencia embrionaria doble.

Otras consideraciones:

- Mujeres con ciclos de FIV de ovodonación, basar el número de embriones a transferir según la edad de la donante.

- No se debería transferir más de dos embriones en un ciclo de FIV.

- Cuando un embrión de buena calidad esté disponible realizar transferencia de embrión único.

- En caso de considerarse la transferencia embrionaria doble, se deberá advertir sobre los riesgos de un embarazo múltiple.

3.5 Tendencia y legislación en España y otros países de Europa

Según los datos publicados por la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)³¹ en 2017, se realizó un reporte de 39 países europeos, y se evaluaron varias características entre esas el número de embriones por transferencia de ciclos de FIV/ICSI, y la tasa de embarazo múltiple tanto por transferencia en fresco o criotransferencia, así mismo, se compararon los datos con el año anterior (2016). De manera global la mayoría reporto realizar DET (49.2% vs 51.9% en 2016), aunque la tendencia de realizar SET sigue en aumento (46% vs 41.5% en 2016), y la transferencia de tres o más embriones ha disminuido aún más. De los 39 países, trece reportaron realizar más del 50% de SET (electivas o no) incluyendo Austria, Bélgica, Francia, y Reino Unido, y de los cuales tres (Islandia, Finlandia y Suecia) reportaron que la realización de SET fue mayor del 80%, por lo tanto, como consecuencia de la disminución en la proporción de transferencia embrionaria de dos embriones o más, los embarazos múltiples disminuyeron, siendo 14.2% para embarazo gemelar y 0.3% para gestación triple en ciclos en fresco de FIV e ICSI, en el caso de criotransferencia el porcentaje de embarazo múltiple fue de 11.2% para embarazo gemelar y 0.2% para triple, incluso en los países donde el porcentaje de SET fue mayor del 80%, la tasa de embarazo múltiple bajo hasta el 3.5%.

En el caso de España, según el Registro nacional de actividad de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF)¹⁷, en el año 2019 fueron transferidos 33.594 embriones de 22.667 transferencias, lo que representa una media de 1,5 embriones transferidos. Del total de transferencias, un 52,8% fue de embrión único, 46,2% fue de dos embriones, y

solo 1% de tres embriones. Es importante destacar que, de las transferencias de embrión único, el porcentaje de gestación múltiple fue del 1%, en cambio en la transferencia embrionaria doble fue de 20.9%, además, la tasa de aborto fue del 22.1% y del 21% para ambos grupos, respectivamente.

Así mismo, la legislación española, según la ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción asistida⁸, establece que: “En el caso de la fecundación in vitro y técnicas afines, solo se autoriza la transferencia de un máximo de tres preembriones en cada mujer en cada ciclo reproductivo”.

HIPÓTESIS

Y

OBJETIVOS

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 Hipótesis

La identificación de los criterios utilizados para la DET en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Universitario Central de Asturias y su aceptación por médicos y pacientes, ayudará a establecer una guía clínica de DET.

4.2 Objetivo Principal

Determinar cuáles son los criterios más acertados al momento de evaluar la elección de transferencia embrionaria doble.

4.3 Objetivos Secundarios

- Evaluar si factores como indicación de TRA, ciclos de FIV, y calidad embrionaria, influyen en la elección de DET.
- Analizar la relación que existe entre el número de embriones a transferir y la tasa de embarazo.
- Realizar una guía de recomendaciones en base a los datos obtenidos de las transferencias dobles realizadas en la unidad de reproducción asistida del HUCA.

MATERIALES
Y
MÉTODOS

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio y pacientes

Se trata de un estudio piloto, observacional de casos y controles, retrospectivo, unicéntrico.

Las parejas y mujeres solas analizadas para este estudio, asistieron a consulta de fertilidad y se indicó tratamiento con técnicas de reproducción asistida en la Unidad de Reproducción Asistida (URA) del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), en el periodo comprendido del 1 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2021. Todas las pacientes que optaron por la transferencia doble de embriones fueron incluidas en uno de los brazos del estudio y se incluyó en el brazo de control a la siguiente paciente que hubiese optado por la transferencia de embrión único con edad y factor de infertilidad similares.

Entre los criterios a evaluar en las pacientes del estudio, se incluyó el tiempo de esterilidad; el tipo de TRA utilizada si fue FIV o ICSI; el número de ciclos de FIV, si era el primer ciclo o si tenía más de un ciclo; el número de embriones obtenidos del ciclo de FIV; la calidad embrionaria; el día de transferencia embrionaria; el tipo de transferencia, si fue transferencia en fresco o criotransferencia; y la gestación, si fue evolutiva o no.

Para la edad se tomó como punto de corte 35 años, ya que se define como edad materna avanzada, y se considera un factor de riesgo, que está asociado al aumento de la morbilidad obstétrica/neonatal³², así como al aumento del riesgo de aborto espontáneo³³.

Con respecto a las causas de infertilidad a evaluar, se clasificaron en factor masculino, factor femenino, factor mixto, y factor de origen desconocido. Para este estudio se tomó en consideración el factor femenino, el factor mixto y el factor de origen desconocido, y se incluyó a las mujeres solas sin factor asociado, así mismo, a las parejas con factor masculino asociado.

Del mismo modo, se evaluó el tiempo de esterilidad que llevaban las parejas al momento de asistir a la consulta, siendo los rangos de tiempo en este estudio, de dos a cuatro años.

Las técnicas de reproducción asistida consideradas para este estudio fueron la Fecundación In Vitro (FIV) y la Microinyección Intracitoplasmática de Espermatozoide

(ICSI), excluyéndose a las pacientes que se les realizó Inseminación Artificial conyugal (IAC) o de donante (IAD).

Así mismo, se evaluó el número de ciclos de TRA realizados a las parejas y mujeres solas, incluyéndose los ciclos por ovodonación. Del mismo modo, se categorizaron a las pacientes al momento de realizar la evaluación, si tenían un ciclo previo o más, o si en cambio era su primer ciclo.

Las pacientes llevaron a cabo un tratamiento de estimulación ovárica controlada siguiendo las pautas establecidas por el protocolo de la URA del HUCA, se individualiza cada caso, administrando la dosis dependiendo de la respuesta ovárica, si es normo respondedora, baja respondedora o alta respondedora, de los ciclos de estimulación previos, siguiendo la dosis utilizada anteriormente, y según la edad. En primera instancia se programa el ciclo ovárico utilizando anticonceptivos orales combinados o estrógenos, por 12 días aproximadamente, posteriormente se inicia con la dosis de gonadotropinas, y al tercer o cuarto día se indica análogos de GnRh de pauta corta para prevenir la ovulación prematura del folículo, se realiza un seguimiento ecográfico continuo para observar el crecimiento y desarrollo folicular, cuando hay más de tres folículos, con un diámetro mayor de 18mm, se indica un inductor de la ovulación como Gonadotropina Corionica Humana (hCG) o un análogo de GnRh, para realizar la transferencia 36 horas después de su administración.

Para evaluar la calidad embrionaria se clasificaron según la guía de ASEBIR, en embriones de categorías A y B de buena calidad; y en embriones de categorías C y D de mala calidad. Actualmente, se recomienda transferir en D+5 o en periodo de blastocisto, ya que ha demostrado mejores tasas de éxito de implantación y gestación³⁴, sin embargo, esto puede variar según cada centro, en este caso el día de transferencia de cultivo embrionario fue realizado en diferentes días de cultivo, ya que los embriones fueron transferidos en D+2, D+3, D+4 y D+5.

La realización de la transferencia en fresco o mediante criotransferencia, varía según su indicación, que pueden ser médica o no médica, entre las indicaciones medicas de la criotransferencia destacan el diagnóstico genético preimplantacional, si existe riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), endometrio no receptivo, y alguna patología tubárica o endometrial, y entre las indicaciones no medicas se incluye razones

sociales, reducir el número de ciclos de estimulación ovárica, y aumentar las tasas de embarazo acumulado³⁵, en este caso en casi todos los ciclos fueron realizadas transferencias en fresco, a excepción de las ovodonaciones, donde se realizó criotransferencia, sin embargo esto puede variar según cada laboratorio.

5.2 Análisis estadístico

Al tratarse de un estudio piloto, no se realizó un cálculo del tamaño muestral, pero los datos obtenidos nos servirán para conocer cuál es tamaño de la muestra requerido para el diseño de un estudio que aporte un poder superior al 90%.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra obteniendo porcentajes de cada uno de los resultados de las variables cualitativas estudiadas y se llevó a cabo comparaciones y estudio de las relaciones existentes mediante Chi cuadrado. Finalmente, se llevó a cabo un estudio multivariable mediante un modelo de regresión logística multinomial en el que se consideró como variable dependiente la transferencia de embrión único o doble. Todos los análisis se realizaron usando el programa estadístico de IBM SPSS Statistics 27.

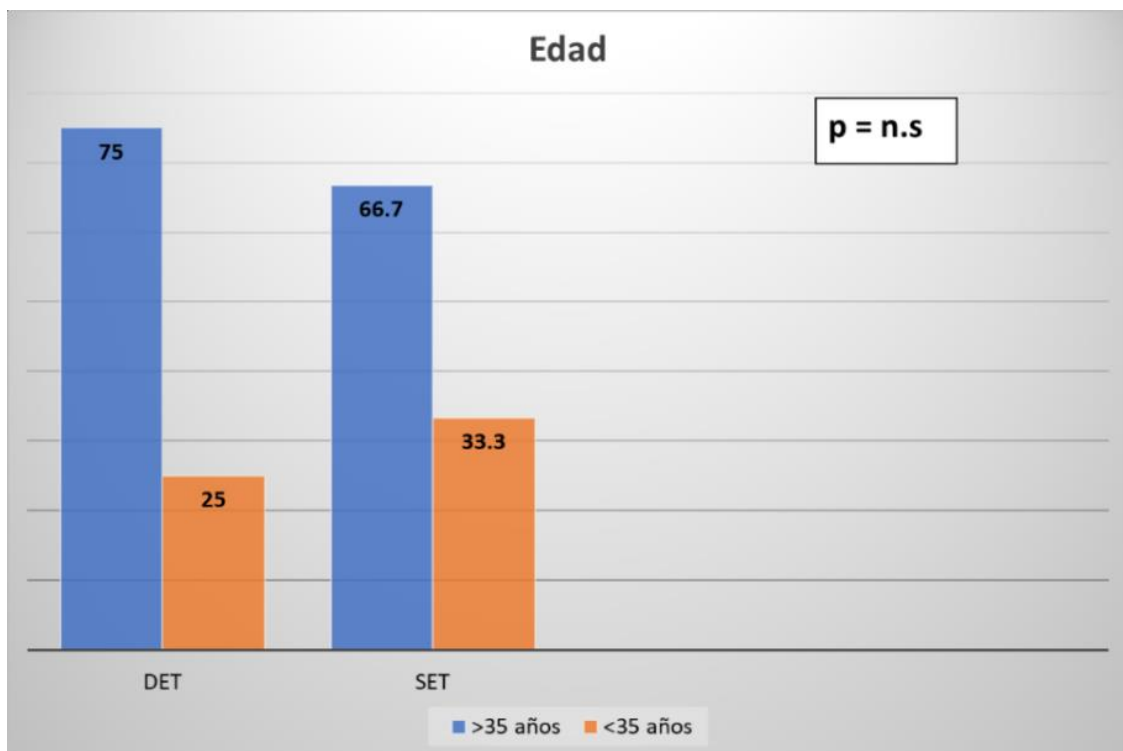
RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 Pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de 24 pacientes a las que se realizó DET y un total de 24 pacientes a las que se indicó SET.

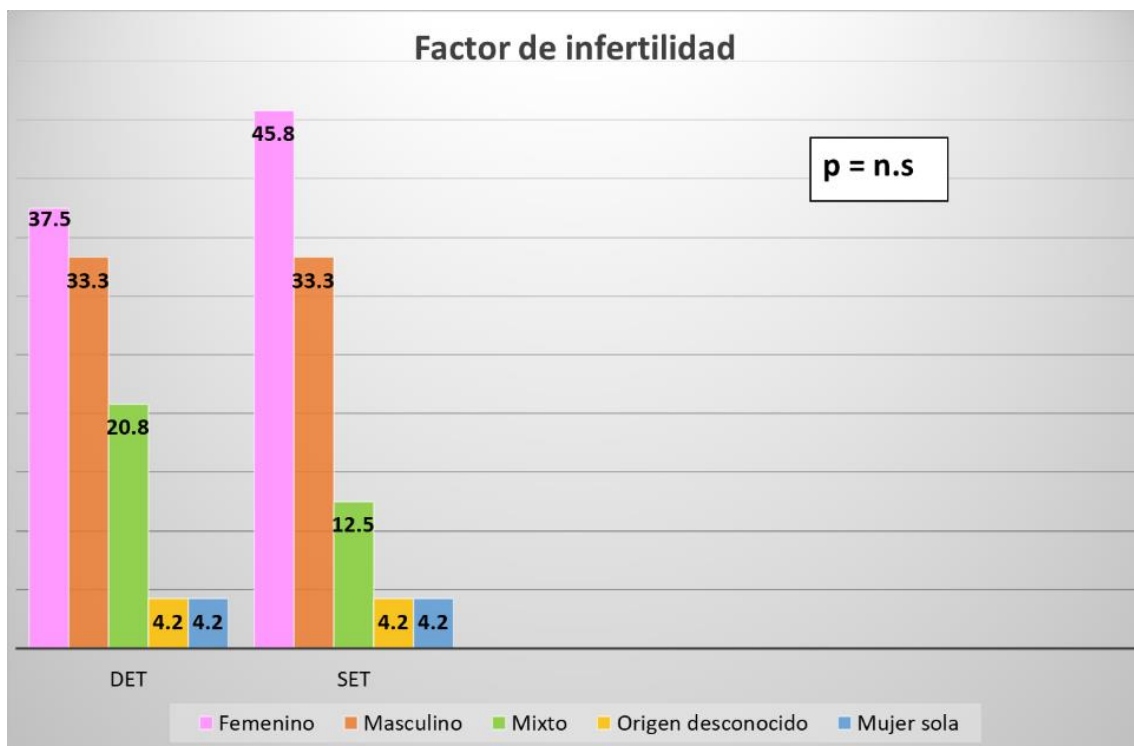
En cuanto a la edad, de las pacientes que se realizó DET eran mayores de 35 años 18 (75%), y menores de 35 años 6 (25%). Así mismo, a las pacientes que se indicó SET eran mayores de 35 años 16 (66,7%), en cambio eran menores de 35 años 8 pacientes (33,3%). Al tomar en consideración este criterio para realizar la similitud entre los casos y controles, es esperable que no se encuentren diferencias estadísticamente significativas al hacer la comparación. **Gráfica 1.**



Gráfica 1. Edad

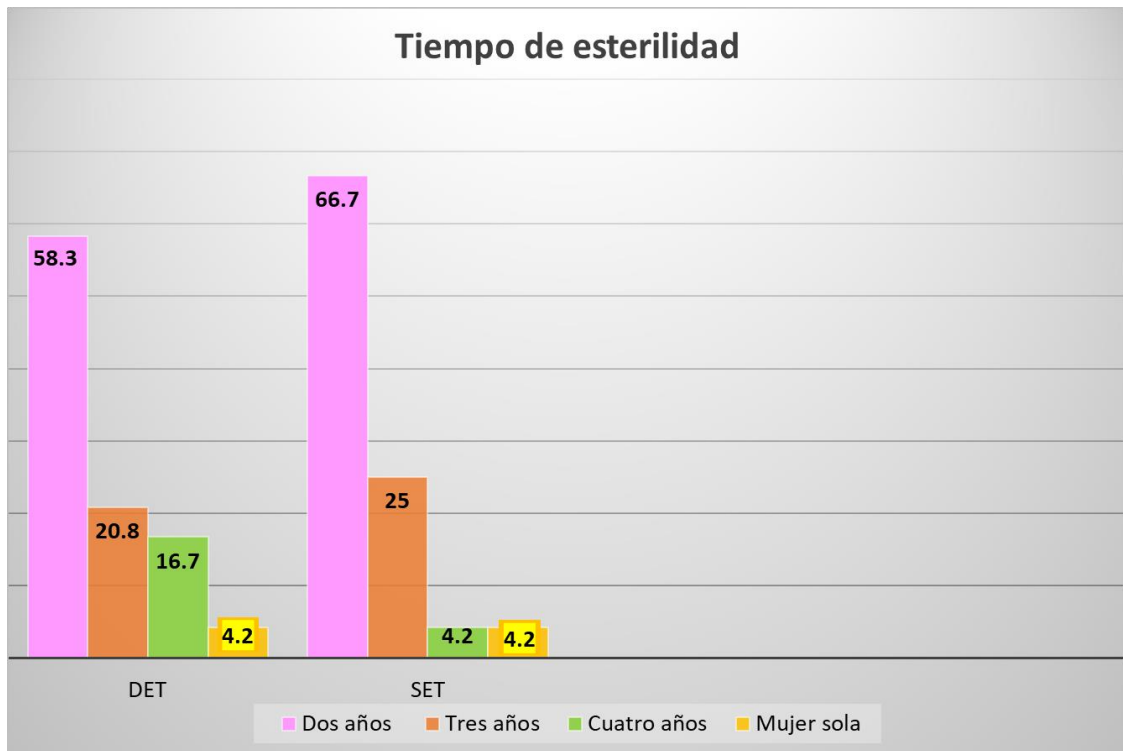
En el caso del factor de infertilidad relacionado, excluyendo a las mujeres solas con deseos genésicos, de las pacientes con DET a las que se asoció factor femenino fueron 9 (37,5%), de las cuales fueron causas de origen ovulatorio con Insuficiencia Ovárica Primaria (IOP), y baja respuesta ovárica; causas de origen uterino, con leiomiomas; y

causas de origen tubárico. También, se asoció factor masculino 8 (33,3%), factor mixto 5 (20,8 %), y factor de origen desconocido de 1 (4,2%), del mismo modo, las mujeres solas sin factor asociado fue 1 (4,2%). Así mismo, de las pacientes con SET se asoció factor femenino 11 (45,8%), factor masculino 8 (33,3%), factor mixto 3 (12,5%), y factor de origen desconocido 1 (4,2%), así como el número de mujeres solas fue 1 (4,2%). Al tener este criterio en consideración para seleccionar los casos, al realizar la comparación no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. **Gráfica 2.**



Gráfica 2. Factor de infertilidad.

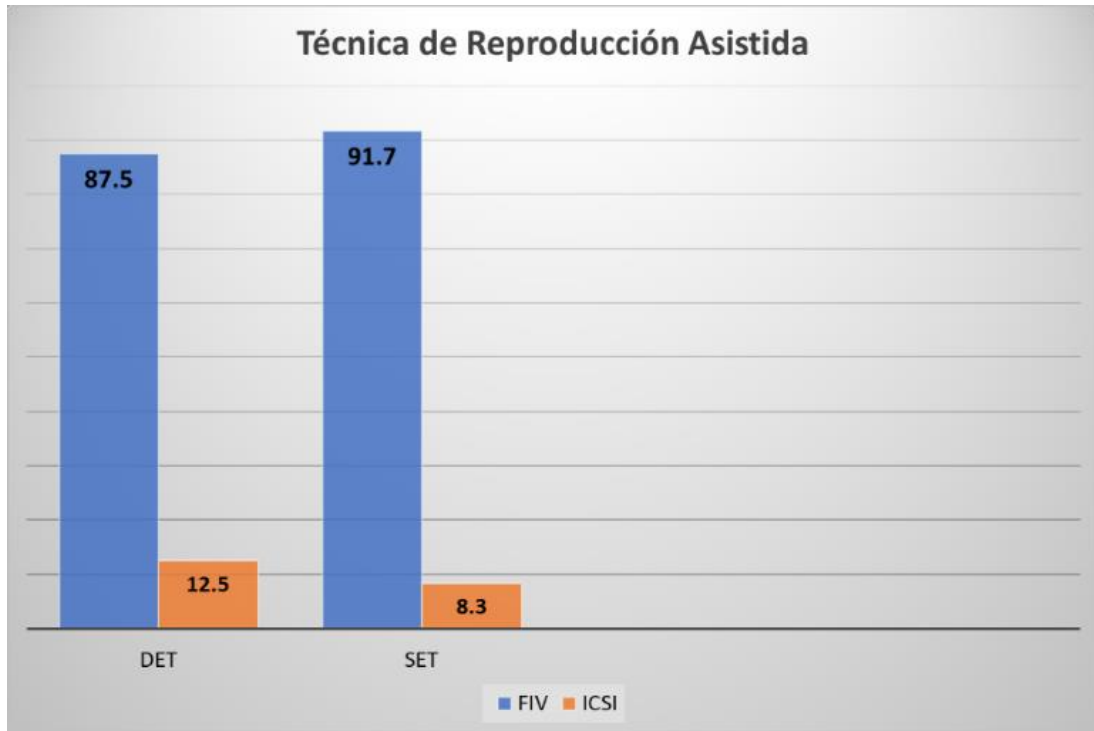
Tomando en consideración el tiempo de esterilidad que tenían las parejas, a las pacientes que se realizó DET llevaban dos años de esterilidad 14 (58,3%), tres años de esterilidad 5 (20,8%), y cuatro años de esterilidad 4 (16,7%), el restante 1 (4,2%) correspondía a mujer sola. A su vez, a las pacientes que se realizó SET, tenían dos años de esterilidad 16 (66,7%), tres años de esterilidad 6 (25%), y cuatro años de esterilidad 1 (4,2%), al restante 1 (4,2%) correspondía a mujer sola. **Gráfica 3.**



Gráfica 3. Tiempo de esterilidad.

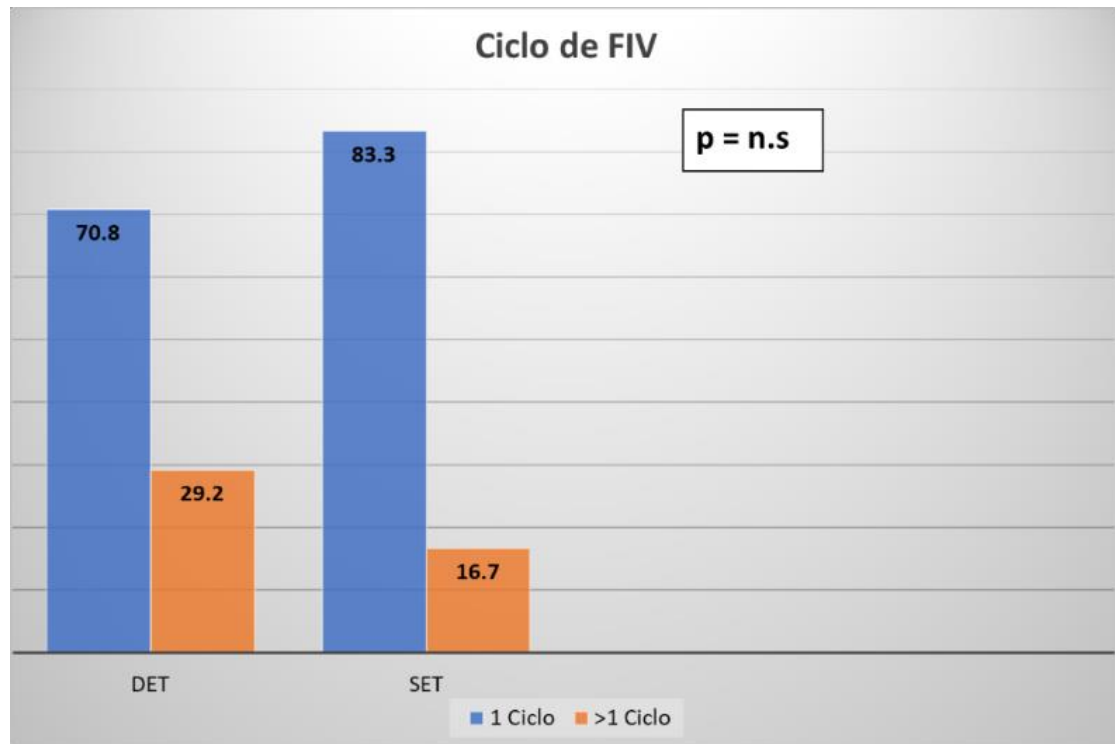
6.2 Técnicas de reproducción asistida y ciclos previos

En las pacientes que se hizo DET y SET, fueron realizadas técnicas de reproducción Asistida (TRA) a las parejas y mujeres solas, incluyendo Fecundación In Vitro (FIV) y Microinyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI). De las pacientes que se indicó DET se realizaron 21 FIV (87,5%), y 3 ICSI (12,5%). De las pacientes que se indicó SET, fueron realizadas 22 FIV (91,7%), y se realizaron 2 ICSI (8,3%). **Gráfica 4.**



Gráfica 4. Técnica de reproducción asistida

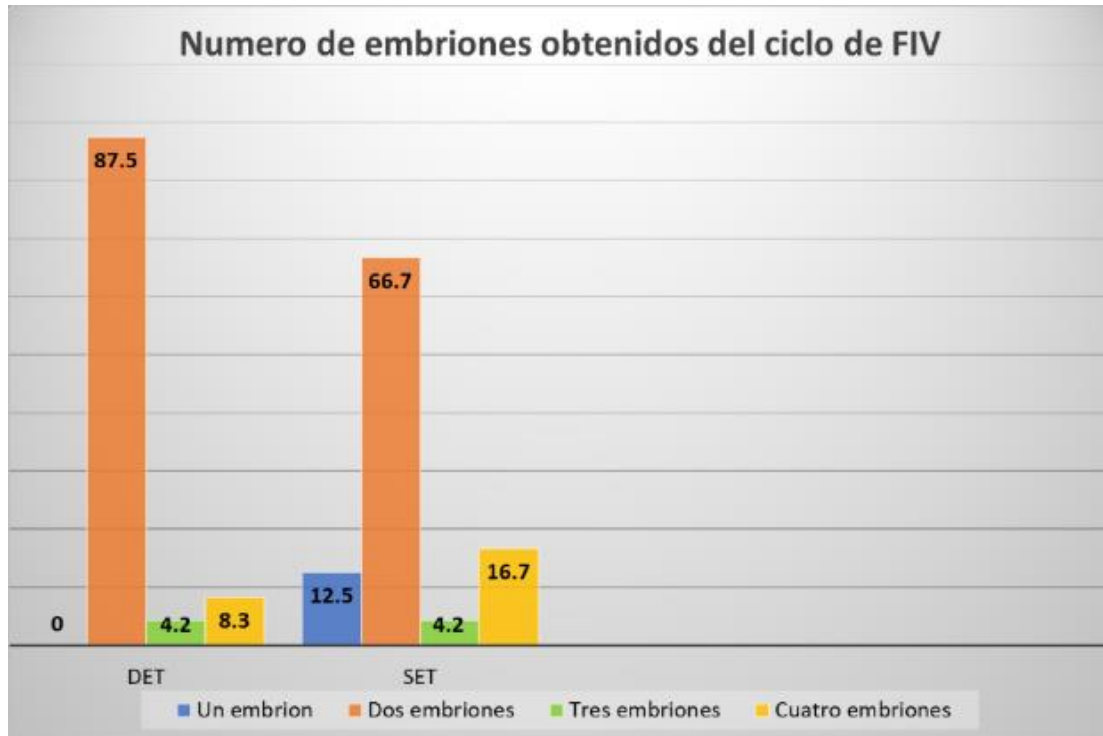
También se evaluaron a las pacientes según el número de ciclos de FIV que tenían al momento de realizar la transferencia. En el caso de las pacientes donde se realizó DET, era su primer ciclo 17 (70,8%), mientras tenían un ciclo previo o más 7 (29,2 %). En cambio, a las pacientes que se les realizó SET, era su primer ciclo 20 (83,3%), en cambio tenían un ciclo previo o más 4 (16,7%), No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. **Gráfica 5.**



Gráfica 5. Ciclo de FIV

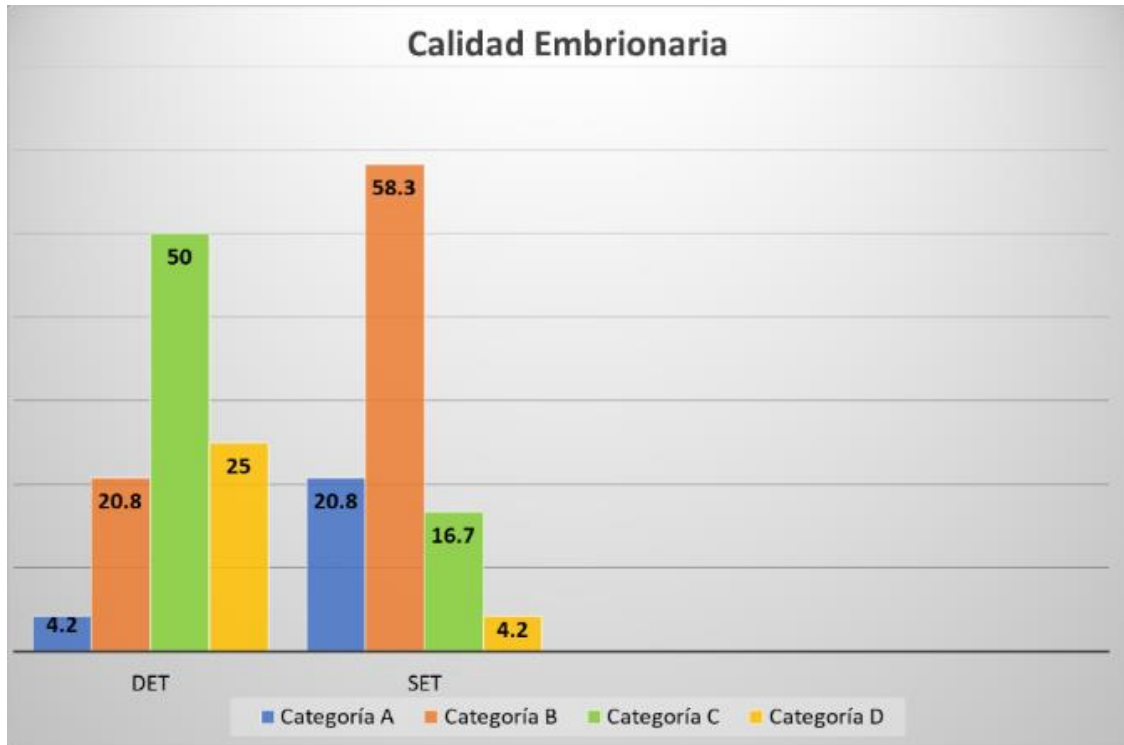
6.3 Embriones obtenidos del ciclo de FIV y calidad embrionaria.

En las pacientes donde se indicó DET, el número de embriones obtenidos de un ciclo de FIV se encontró en un rango de dos hasta cuatro embriones, del total de pacientes, obtuvieron dos embriones 21 (87,5%), tres embriones 1 (4,2%), y cuatro embriones 2 (8,3%). En el caso de las pacientes donde se realizó SET, el número de embriones obtenidos de un ciclo de FIV se encontró en un rango de uno hasta cuatro embriones, del total de pacientes, tuvieron un embrión 3 (12,5%), dos embriones 16 (66,7%), tres embriones 1 (4,2%), y cuatro embriones 4 (16,7%). **Gráfica 6.**



Gráfica 6. Numero de embriones obtenidos del ciclo de FIV

Los embriones se clasificaron siguiendo los criterios de ASEBIR, en categorías A, B, C y D. En el caso de DET al ser transferencias dobles, se tomó en consideración el embrión de peor calidad para realizar la clasificación, de los embriones transferidos fue 1 de categoría A (4,2%), fueron 5 de categoría B (20,8%), fueron 12 de categoría C (50%) y fueron 6 de categoría D (25%). En cambio, en el caso de SET se transfirieron 5 embriones de categoría A (20,8%), 14 embriones de categoría B (58,3%), 4 embriones de categoría C (16,7%), y 1 embriones de categoría D (4,2%). **Gráfica 7.**



Gráfica 7. Calidad embrionaria: Categorías A, B, C y D.

Al momento de realizar la comparación entre la calidad de los embriones transferidos en SET y DET, se agruparon los embriones de buena calidad de categorías A y B, y los embriones de peor calidad de categorías C y D. En el caso de las DET, los embriones transferidos de buena calidad fueron 6 (25 %), y los embriones transferidos de peor calidad fueron 18 (75 %). En cambio, al realizar SET, los embriones transferidos de buena calidad fueron 19 (79,2%), y de peor calidad fueron 5 (20,8%). Al realizar la comparación entre ambos grupos, se hallaron diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p < 0,001$. **Gráfica 8.**

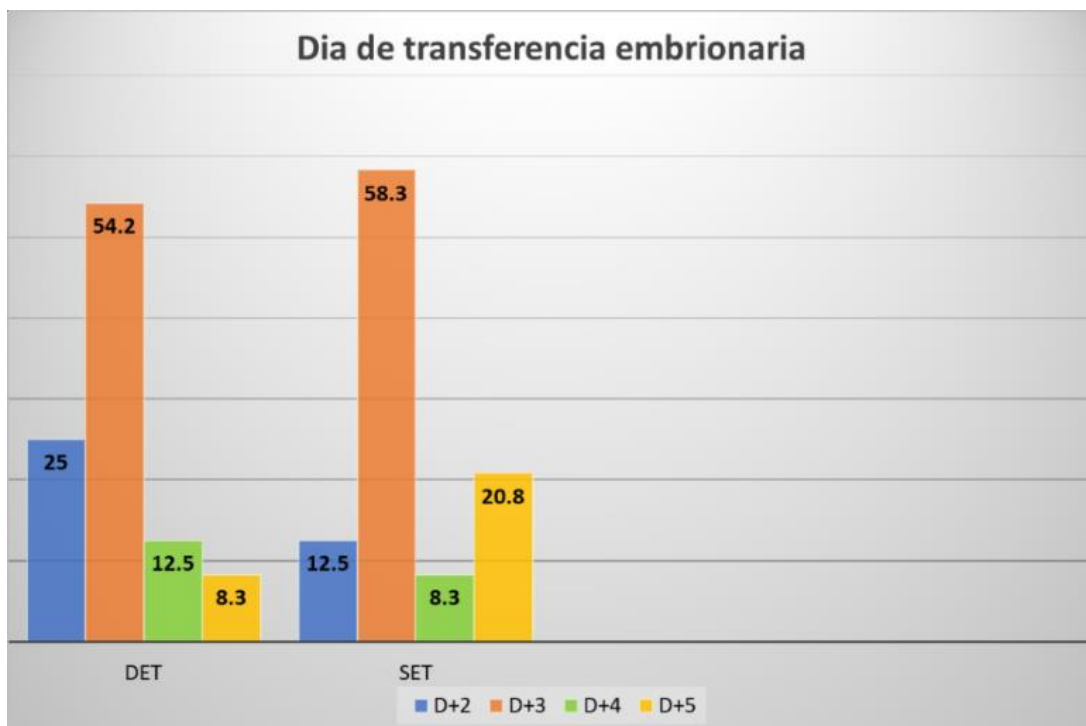
Chi-Square= 14. 108
P <0.001



Gráfica 8. Calidad embrionaria: Buena calidad y peor calidad

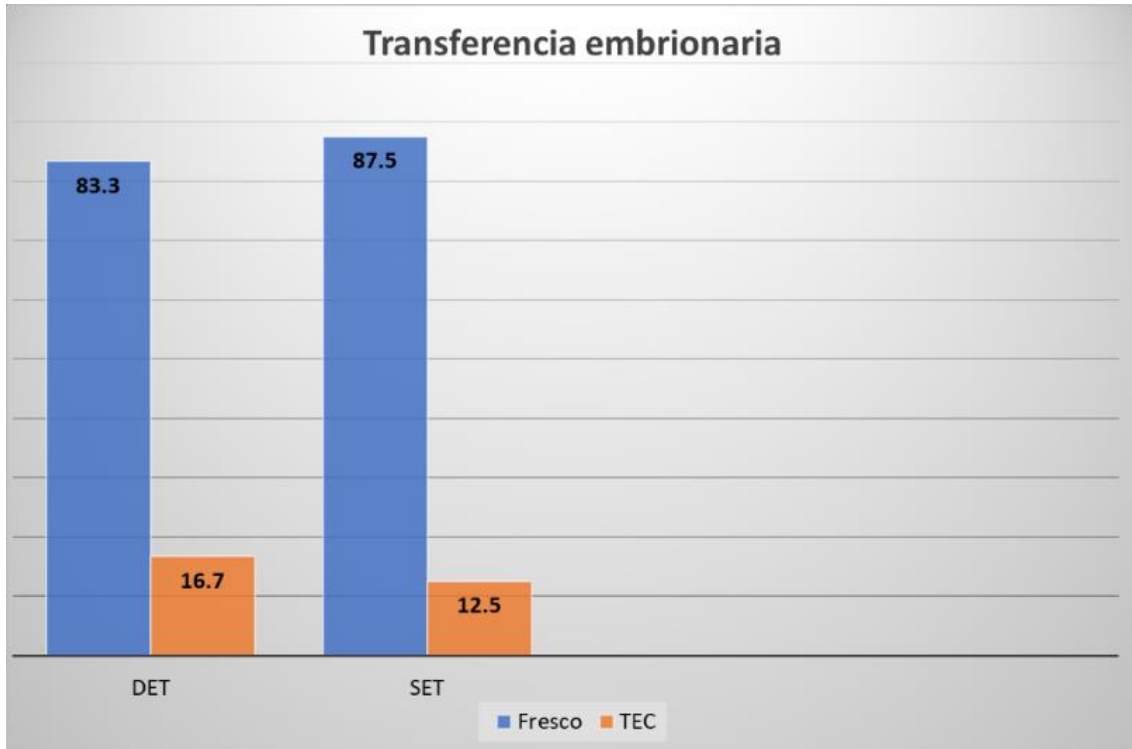
6.4 Día de transferencia embrionaria y tipo de transferencia.

El día de transferencia embrionaria para ambos grupos varía desde el D+2 al D+5. En el grupo de pacientes donde se hizo DET, 6 (25%) se transfirieron en D+2, 13 (54,2%) en D+3, 3 (12,5%) en D+4, y 2 (8,3%) en D+5. En el caso de pacientes donde se realizó SET, 3 (12,5%) se transfirieron en D+2, 14 (58,3%) en D+3, 2 (8,3%) en D+4, y 5 (20,8%) en D+5. **Gráfica 9.**



Gráfica 9. Día de transferencia embrionaria

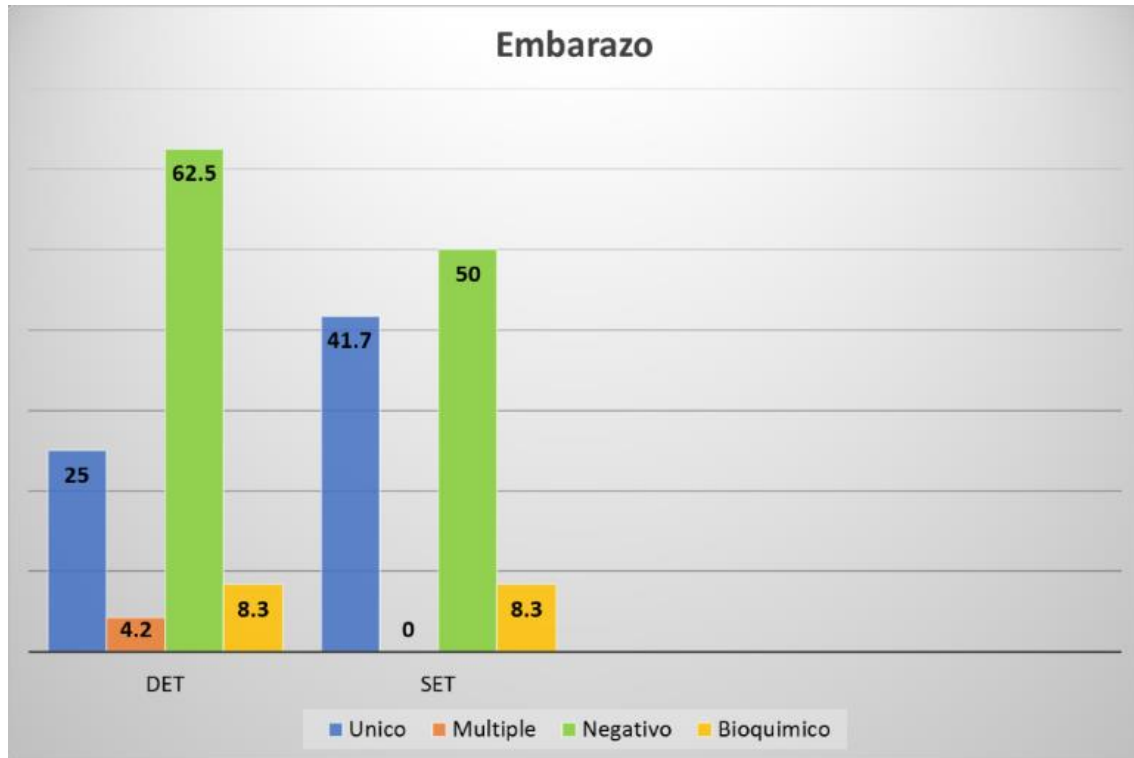
En cuanto al tipo de transferencia realizada, en el caso de DET fueron 20 (83,3%) transferencias en fresco, y 4 (16,7%) criotransferencias. Para las SET se realizaron 21 (87,5%) transferencias en fresco, y se hicieron 3 (12,5%) criotransferencias. **Gráfica 10.**



Gráfica 10. Transferencia embrionaria

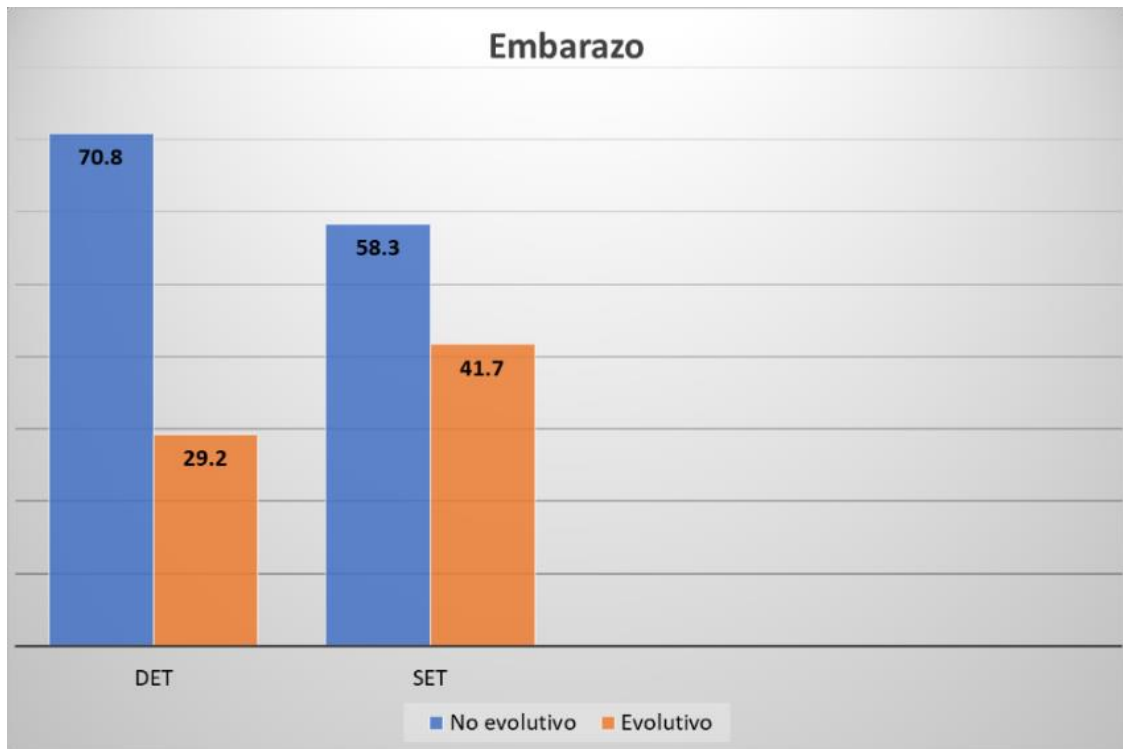
6.5 Gestación

Se clasificó a las pacientes en cuatro categorías, si tuvieron embarazo bioquímico, embarazo evolutivo con gestación única o múltiple, o si en cambio no lograron embarazo. En las pacientes que se les realizó DET, de los embarazos evolutivos, 6 (25%) tuvieron gestación única, y 1 (4,2%) fue gestación múltiple, así mismo, 15 (62,5%) no tuvieron embarazo, y 2 (8,3%) fue embarazo bioquímico. Por otra parte, en las pacientes que se les indicó SET, de los embarazos evolutivos, 10 (41,7%) tuvieron gestación única, no hubo gestación múltiple, así mismo, 12 (50%) no tuvieron embarazo, y 2 (8,3%) fue embarazo bioquímico. **Gráfica 11.**



Gráfica 11: Embarazo: Único, múltiple, negativo, bioquímico

Al momento de comparar los embarazos entre DET y SET, se categorizaron en embarazos no evolutivos incluyendo los embarazos negativos y los embarazos bioquímicos; y en embarazos evolutivos incluyendo las gestaciones únicas y múltiples. En DET el número de embarazos no evolutivos fue de 17 (70,8%) y el número de embarazos evolutivos fue de 7 (29,2%). Así mismo, en el caso de SET el número de embarazos no evolutivos fue 14 (58,3%), y el número de embarazos evolutivos fue 10 (41,7%). Sin embargo, al realizar la comparación no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. **Gráfica 12.**



Gráfica 12: Embarazo: No evolutivo, Evolutivo

A modo de resumen de los resultados obtenidos, se puede observar el estudio multivariable de regresión logística multinomial llevado a cabo, donde se evidencia las diferencias estadísticamente significativas ($p = <0,001$), con los intervalos de confianza, en la variable de calidad embrionaria. **Tabla 1.**

		Parameter Estimates						95% Confidence Interval for	
		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Exp(B)	
TIPO ^a								Lower Bound	Upper Bound
1,00	Intercept	-9,613	4,640	4,293	1	,038			
	[Edad=1,00]	,923	1,145	,649	1	,421	2,516	,267	23,743
	[Edad=2,00]	0 ^b			0				
	[Tiempoester=,00]	2,673	3,494	,585	1	,444	14,483	,015	13656,738
	[Tiempoester=1,00]	,803	2,258	,127	1	,722	2,233	,027	186,460
	[Tiempoester=2,00]	,005	2,403	,000	1	,998	1,005	,009	111,588
	[Tiempoester=3,00]	0 ^b			0				
	[Factor=,00]	0 ^b			0				
	[Factor=1,00]	3,558	2,126	2,801	1	,094	35,101	,544	2264,939
	[Factor=2,00]	2,559	1,989	1,656	1	,198	12,928	,262	637,576
	[Factor=3,00]	1,267	2,075	,373	1	,541	3,550	,061	207,126
	[Factor=4,00]	0 ^b			0				
	[Nciclo=1,00]	2,586	1,318	3,848	1	,050	13,282	1,002	176,000
	[Nciclo=2,00]	0 ^b			0				
	[TRA=1,00]	1,463	2,078	,496	1	,481	4,318	,074	253,331
	[TRA=2,00]	0 ^b			0				
	[Ndía=1,00]	,237	1,702	,019	1	,889	1,267	,045	35,622
	[Ndía=2,00]	,712	1,479	,231	1	,631	2,037	,112	37,010
	[Ndía=3,00]	1,319	1,870	,498	1	,481	3,740	,096	146,099
	[Ndía=4,00]	0 ^b			0				
	[Fresco=1,00]	-,125	1,977	,004	1	,950	,883	,018	42,536
	[Fresco=2,00]	0 ^b			0				
	[Calidadbi=1,00]	3,950	1,194	10,939	1	,001	51,945	5,000	539,697
	[Calidadbi=2,00]	0 ^b			0				

a. The reference category is: 2,00.

b. This parameter is set to zero because it is redundant.

Tabla 1. Modelo multivariable.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Hoy en día a pesar del avance en las técnicas de reproducción asistida, como la vitrificación embrionaria y la TEC, que ofrecen la posibilidad de criopreservar los embriones restantes para ser transferidos posteriormente³⁶, sigue siendo un tema de debate la elección del número de embriones a transferir, en el caso de España según la legislación será un máximo de tres embriones⁸, sin embargo, queda a decisión del facultativo y de la pareja el número de embriones a transferir, si es uno o dos. A pesar de que la elección de transferir un único embrión sigue estando en ascenso, la transferencia de dos embriones aún se realiza con regularidad³⁷, y parece no existir aun un consenso definitivo que avale esta indicación, ya que dependerá de diversos factores médicos, como es la edad de la paciente, el número de ciclo de FIV, el tiempo de esterilidad, la calidad embrionaria, el estadio embrionario, el tipo de transferencia; y factores psicosociales como el deseo o decisión personal de la paciente de transferir uno o dos embriones que está orientado al concepto de que mientras más embriones sean transferidos más probabilidad de embarazo habrá, o al deseo de tener gestación múltiple, a pesar de explicar los posibles riesgos materno/fetales que puede conllevar³⁸.

En vista de esto, es necesario realizar una comparación entre las variables estudiadas y los factores que se relacionan con la elección de transferencia embrionaria doble, con el fin de obtener un criterio de referencia al momento de hacer la evaluación, según los datos publicados por la ASRM²⁹ y NICE³⁰, estas guías se basan en factores como la edad, pronóstico, número de ciclo de FIV, calidad embrionaria, y embriones disponibles para criopreservar.

Según la edad, si una mujer es menor de 35 años se debe considerar realizar SET en todos los casos, si tiene entre 35 a 37 años se debe individualizar cada caso para considerar transferir un solo embrión, pero sí es mayor de 37 y 40 años se indica transferir hasta dos o tres embriones, dependiendo del estadio embrionario.

Así mismo, también se tiene en consideración el pronóstico de la paciente, en el caso de las pacientes con pronóstico desfavorable (edad mayor de 35 años, más de ciclo de FIV previo, embriones de peor calidad, sin embriones disponibles para criopreservar) puede justificarse la transferencia de un embrión adicional, por lo cual es fundamental orientar la elección de acuerdo a la historia clínica y reproductiva de la paciente.

Otro criterio a evaluar sería el número de ciclos previos, si es el primer ciclo de FIV que tiene la paciente o si en cambio, lleva uno o más, pudiéndose además catalogar de mal pronóstico a las pacientes que llevan más de un ciclo de FIV realizado, por lo cual se considera que se podría transferir un embrión adicional, siendo proporcional a la edad de la paciente. En este estudio se realizó una comparación entre las pacientes que tenían un primer ciclo de FIV, o más de un ciclo, sin embargo, los resultados fueron similares entre ambos grupos, por lo cual no se tomó en consideración como un criterio para seleccionar SET o DET.

Así mismo, un criterio a tener en consideración al momento de seleccionar el número de embriones a transferir, es la calidad de los embriones obtenidos del ciclo de FIV, además es importante mencionar si también existen embriones disponibles para ser criopreservados y ser transferidos en un ciclo posterior, ya que la sincronía entre el endometrio receptivo y el embrión, puede aumentar las tasas de implantación y embarazo³⁹. En este estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los embriones de buena calidad y de peor calidad ($p = <0,001$), que se transferían al momento de realizar DET o SET, hallándose que al obtener embriones de buena calidad se tiende a transferir un solo embrión, en lugar de dos. Incluso, algunos autores afirman que la tasa de nacido vivo al transferir un embrión de buena calidad en estadio de blastocisto, es superior a transferir dos embriones, uno de buena calidad y otro de peor calidad, aunque esto no sucede cuando se trata de embriones en estadio de cleavage⁴⁰. También, se ha demostrado en algunos estudios, que la buena calidad y euploidia embrionaria aumentan las tasas de implantación y embarazo⁴¹. En caso contrario al obtener embriones de peor calidad, se plantea transferir dos embriones, ya que podría aumentar las probabilidades de implantación y embarazo, sobre todo a mujeres con peor pronóstico⁴², otros autores al contrario aseveran que la transferencia de un embrión adicional no mejora las tasas de embarazo en las mujeres de 35 años, sin embargo, no se tiene en consideración la calidad embrionaria⁴³, a su vez parece ser que la transferencia de embriones de peor calidad tienen la misma tasa de nacido vivo que los embriones de buena calidad, aunque la posibilidad de implantación sea menor, por lo tanto podrían ser transferidos en caso de no obtener embriones de buena calidad, obteniéndose de igual manera nacidos vivos y sanos⁴⁴.

En cuanto a los resultados de embarazo, según la base de datos de Cochrane²⁸, la tasa de embarazo acumulado y nacido vivo, con la realización de dos ciclos seguidos de eSET (mediante transferencia en fresco o criotransferencia), es similar a la realización de un solo ciclo de DET, pudiéndose considerar la utilización de ambas técnicas, esperando el mismo resultado. Sin embargo, al comparar las gestaciones múltiples entre SET y DET, si se encontraron diferencias entre ambos, observándose un aumento de las gestaciones múltiples al realizar DET, siendo una de las principales desventajas de transferir dos embriones, por lo tanto, es una de las razones de preferir la transferencia de un embrión. Incluso, otros autores afirman que al aumentar la política de eSET en los centros de FIV podría disminuir considerablemente las gestaciones múltiples, sin disminuir drásticamente la tasa de nacido vivo⁴⁵. En este estudio, también se comparó el resultado de embarazos evolutivos y no evolutivos entre las pacientes que se les realizaba SET o DET, encontrándose similitud entre ambos, por lo tanto, el número de embriones a transferir no parece afectar la tasa de embarazo. Así mismo en cuanto a las gestaciones múltiples, se encontró que en las pacientes con DET, hubo una gestación múltiple, en cambio las pacientes con SET no se encontraron, no fue posible comparar ambos grupos al no ser suficientemente representativo, sin embargo, es lo esperable al transferirse dos embriones.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones ya que se trata de un estudio retrospectivo, con un tamaño muestral corto y realizado en un solo centro hospitalario. A pesar de esas limitaciones, en nuestra muestra se observa una buena tasa de gestaciones que no se ve influenciada por la decisión de realizar SET y dentro de las diferentes variables analizadas, la calidad de los embriones conseguidos es el único parámetro que influye en la decisión de realizar SET o DET.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

-El principal criterio que se debería tener en consideración al momento de elegir transferir uno o dos embriones, es la calidad embrionaria.

-Otros criterios como la indicación de TRA y el número de ciclos de FIV no parecen influir en la elección de DET.

-En cuanto a la tasa de embarazo, no se encontraron diferencias entre las gestaciones evolutivas al transferir uno o dos embriones, por lo cual la tasa de embarazo no se ve influenciada por el número de embriones transferidos.

-Se podría realizar una guía de recomendaciones, que incluya la calidad embrionaria como principal parámetro al momento de elegir el número de embriones a transferir, en el caso de obtener embriones de buena calidad se recomendaría la realización de SET, y en caso contrario se consideraría realizar DET.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Mahmud, N., Nehreen Mirza, F. (2021). A tale of Louise Joy Brown: Story goes on. *Bangladesh J Fertil Steril*, 1, 47-51.
2. Cornelisse, S., Ramos, L., Arends, B., et al. (2021). Comparing the cumulative live birth rate of cleavage-stage versus blastocyst stage embryo transfers between IVF cycles: a study protocol for a multicentre randomised controlled superiority trial (the ToF trial). *BMJ Open*, 11, e042395.
3. Lundin, K., Park, H. (2020). Time-lapse technology for embryo culture and selection. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 125 (2), 77–84.
4. Mejia, R. B., Capper, E. A., Summers, K. M., Ten Eyck, P., Van Voorhis, V. J. (2021). Elective transfer of one embryo is associated with a higher cumulative live birth rate and improved perinatal outcomes compared to the transfer of two embryos with in vitro fertilization. *Fertil Steril Rep*, 2 (1), 2666-3341.
5. Bosch, E., De Vos, M., Humaidan, P. (2020). The future of cryopreservation in Assisted Reproduction Technologies. *Frontiers in endocrinology*, 11, 67.
6. Jurado-García, E., Botello-Hermosa, A., Fernández-Carrasco, F. J., Gómez-Salgado, J., Navas-Rojano, N., Casado-Mejía, R. (2021). Multiple Gestations and Assisted Reproductive Technologies: Qualitative Study of the Discourse of Health Professionals in Spain. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18, 6031.
7. Saket, Z., Kallén, K., Lundin, K., Magnusson, A., Bergh, C. (2021). Cumulative live birth rate after IVF: trend over time and the impact of blastocyst culture and vitrification. *Human Reproduction Open*, 00(0), 1–9.
8. BOE (2006) Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. *Boletín Oficial del Estado*. 27-05-2006, 126, BOE-A-2006-9292.
9. Cutting, R. (2018). Single embryo transfer for all. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 53, 30-37.
10. Lee, A. M., Connell, M. T., Csokmay, J. M., Styer, A. K. (2016). Elective single embryo transfer- the power of one. *Contraception and Reproductive Medicine*, 1, 11.

11. Lan Thanh, T. H., Hoang Huy, P., Thi Linh, D., Tai Loc, N. M., Huu Duy, N., Quang Vinh, D., Thuong Huyen, N. T. (2021). Effectiveness of elective single versus double frozen embryo transfer in good prognosis in vitro fertilization patients. *Biomedical Research and Therapy*, 8(1), 4203-4213.
12. Sunderama, S., Boulet, S. L., Jamieson D. J., Kissin, D. M. (2016). Effects of patient education on desire for twins and use of elective single embryo transfer procedures during ART treatment: A systematic review. *Reproductive BioMedicine and Society*, 6, 102–119.
13. Gupta R., Sardana, P., Arora, P., Banker, J., Shah, S., Banker, M. (2020). Maternal and Neonatal Complications in Twin Deliveries as Compared to Singleton Deliveries following In vitro Fertilization. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 13 (1), 56-64.
14. Eliassen, T., Gabrielsen, A., Bay, B., Iversen, L., Knudsen, U. (2021). Monochorionic twins after single blastocyst transfer: retrospective cohort and blinded time lapse annotation analysis. *RBMO*, 43(1).
15. Deyhoul, N., Mohamaddoost, T., Hosseini, M. (2017). Infertility-Related Risk Factors: A Systematic Review. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 5(1), 24-29.
16. Lindsay, T. J., Vitrikas, K. R. (2015). Evaluation and Treatment of Infertility. *American Family Physician*, 91(5), 308-314.
17. Sociedad Española de fertilidad (2021). *Registro Nacional de Actividad 2019-Registro SEF: Informe estadístico de Técnicas de Reproducción Asistida 2019*.
18. Matorras R., Hernández J. (eds): Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid 2007.
19. Servicio de salud del principado de Asturias (2019). *Criterios de Inclusión. Unidad de Reproducción Asistida*. Ed. 04.

20. Sociedad Española de Fertilidad (2016). *Manual de buena práctica clínica en reproducción asistida*.
21. Liao, S. J., Wang, R., Hu, C., Pan, W., Pan, W., Yu, D., Jin, J. (2021). Analysis of endometrial thickness patterns and pregnancy outcomes considering 12,991 fresh IVF cycles. *BMC Med Inform Decis Mak*, 21, 176.
22. Rao, J., Qiu, F., Tian, S., Yu, Y., Zhang, Y., Gu, Z., Cai, Y., Jin, F., Jin, M. (2021). Clinical outcomes for Day 3 double cleavage-stage embryo transfers versus Day 5 or 6 single blastocyst transfer in frozen–thawed cycles: a retrospective comparative analyze. *Retrospective Clinical Research Report*, 49(12), 1–12.
23. Saravelos, S. H., Li, T. C. (2019). Embryo transfer techniques. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 59, 77-88.
24. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology and Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). Elective single-embryo transfer. *Fertil Steril*, 97, 835–42.
25. Ma, S., Peng, Y., Hu, L., Wang, X., Xiong, Y., Tang, Y., Tan, J., Gong, F. (2022). Comparisons of benefits and risks of single embryo transfer versus double embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 20, 2.
26. Masciovecchio, M., Scarafia, C., Razzano, A., Canosa, S., Gennarelli, G., Carosso, A. R., Benedetto, C., Revelli. (2020). A. Is guided, targeted information about the risks of twin pregnancy able to increase the acceptance of single embryo transfer among IVF couples? A prospective study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 37, 1669–1674.
27. ASEBIR (2015). *Cuadernos de embriología clínica: Criterios ASEBIR de Valoración Morfológica de Oocitos, Embriones Tempranos y Blastocistos Humanos*. (3^a Ed.).
28. Kamath, MS., Mascarenhas M., Kirubakaran, R., Bhattacharya, S. (2020). Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD003416.

29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technologies. (2021). Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*, 116, 651-54.

30. National Institute for Health and Care Excellence (2017). *Fertility problems: assessment and treatment*. [NICE Guideline No. 156]. www.nice.org.uk/guidance/cg156

31. Wyns, C., De Geyter, Ch., Calhaz-Jorge, C., Kupka, M. S., Motrenko, T., Smeenk, J., Bergh, C., Tandler-Schneider, A., Rugescu, I. A., Vidakovic, S., Goossens, V. (2021). ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction Open*, 00, 1-17.

32. Vandekerckhove, M., Guignard, M., Civadier, M. S., Benachi, a., Bouyer, J. (2021). Impact of maternal age on obstetric and neonatal morbidity: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 21, 732.

33. Glick, I., Kadish, E., Rottenstreich, M. (2021). Management of Pregnancy in Women of Advanced Maternal Age: Improving Outcomes for Mother and Baby. *International Journal of Women's Health*, 13, 751–759.

34. Ali İnal, H., Öztürk İnal, Z. (2021). Early-cleavage versus blastocyst stage embryo transfer: a prospective comparative study. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 22, 279-85.

35. Roque, M., Haahr, T., Geber, S., Esteves, S. C., Humaidan, P. (2019). Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human Reproduction Update*, 25(1), 2–14.

36. Celada P., Bosch, E. (2020). Freeze-All, For Whom, When, And How. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 125(2), 104–111.

37. Adamson, G. D., Norman, R. J. (2020). Why are multiple pregnancy rates and single embryo transfer rates so different globally, and what do we do about it? *Fertility and Sterility*. 114(4)

38. Jurado-García, E., Botello-Hermosa, A., Fernández-Carrasco, F. J., Gómez-Salgado, J., Navas-Rojano, N., Casado-Mejía, R. (2021). Multiple Gestations and

Assisted Reproductive Technologies: Qualitative Study of the Discourse of Health Professionals in Spain. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18, 6031.

39. Franasiak, J. M., Forman, E. J., Patounakis, G., Hong, K. H., Werner, M. D., Upham, K. M., Treff, N. R., Scott Jr, R. T. (2018). Investigating the impact of the timing of blastulation on implantation: management of embryo-endometrial synchrony improves outcomes. *Human Reproduction Open*, 1–6.

40. Zhu, Q., Lin, J., Gao, H., Wang, N. Wang N., Wang. Y. (2020). The association between embryo quality, number of transferred embryos and live birth rate after vitrified cleavage-stage embryos and blastocyst transfer. *Frontiers in physiology*, 21, 930.

41. El-Danasouri I., Sterzik, K., Rinaldi, L., Pacchiarotti, A., Desanto, M., Selman, H. (2016) Effect of Transferring a Morphologically Impaired Embryo with A Good Quality Embryo on The Pregnancy and Implantation Rates. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20, 394-398.

42. Wang, W., Cai, J., Liu, L., Xu, Y., Liu, Z., Chen, J., Jiang, X., Sun, X., Ren, J. (2020). Does the transfer of a poor-quality embryo with a good quality embryo benefit poor prognosis patients? *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18, 97.

43. Kim, R., Choe, S., Park E. A., Kim, M. J., Kim, Y. S., Kim, Y. S. (2021). The Effect of Additional Embryo Transfer on the Pregnancy Rate in Young Women Receiving In vitro Fertilization: A Natural Experiment Study. *International Journal of Women's Health*, 13 379–384.

44. Kirillova, A., Lysenkov, S., Farmakovskaya, M., Kiseleva, Y., Martazanova, B., Mishiev, N., Abubakirov, A., Sukhikh, G. (2020). Should we transfer poor quality embryos? *Fertility Research and Practice*. 6, 2.

45. Klenov, V. E., Boulet, S. L., Mejia, R. B., Kissin, D. M., Munc, E., Mancuso, A., Van Voorhis, B. J. (2018). Live birth and multiple birth rates in US in vitro fertilization treatment using donor oocytes: a comparison of single-embryo transfer and double-embryo transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35, 1657–1664.