

Reproducción Asistida

Evanescencia embrionaria. Factores pronósticos y papel de la calidad embrionaria

Vanishing embryo. Prognosis factors and role of the embryo quality

Ferrando M, Monzó A, Gómez-Tébar LL, Fernández-Colom PJ, García-Gimeno T, Romeu A

Servicio de Ginecología (Reproducción Humana). Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Resumen

Introducción: *La evanescencia embrionaria es la pérdida espontánea de uno o más embriones después de una implantación múltiple sin interrupción de la gestación. Su fisiopatología es desconocida. Recientemente se ha relacionado con mayor incidencia de parálisis cerebral en el gemelo superviviente.*

Los objetivos son: 1) *Analizar la prevalencia de la evanescencia embrionaria en ciclos de FIV/ICSI con tasa de implantación del 100% transfiriendo sólo dos embriones.* 2) *Estudiar la relación entre evanescencia embrionaria, calidad morfológica de los embriones transferidos y otras variables clínicas de las pacientes.*

Material y método: *Diseño: estudio retrospectivo comparativo de cohortes. Pacientes: Fueron incluidas 110 mujeres con edad media de $32,73 \pm 2,83$ años, tratadas mediante FIV o ICSI desde Enero 2001 a Diciembre 2003. En todas fueron transferidos dos embriones y se confirmó ecográficamente la implantación de ambos.*

La muestra fue dividida en dos grupos:

Grupo 1 (n= 30): gestaciones con evanescencia embrionaria.

Grupo 2 (n= 80): gestaciones sin dicho fenómeno.

Se evaluó el diagnóstico de infertilidad y la calidad morfológica de los embriones transferidos.

Resultados: *La tasa de evanescencia fue 27,27%. La incidencia de evanescencia embrionaria no estaba influida por la edad de la mujer, índice de masa corporal, años de infertilidad ni otras características basales de la mujer, excepto por la edad paterna que fue mayor en el grupo con evanescencia (37,50 vs 35,16; $p=0,004$). No hubo diferencias significativas en los datos de la estimulación ovárica. La prevalencia de evanescencia embrionaria fue similar en FIV e ICSI. La calidad morfológica de los embriones no mostró diferencias en ambos grupos ($p=0,395$).*

Correspondencia: Dr. D. Alberto Romeu
Servicio de Ginecología (Reproducción Humana)
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46010 Valencia-España

Conclusión: La prevalencia de evanescencia embrionaria en nuestro programa después de FIV/ICSI fue 27,27%. La edad paterna podría estar relacionada con la evanescencia. La calidad morfológica de los embriones transferidos no parece jugar un papel en este fenómeno.

Palabras clave: Embrión evanescente. FIV. Gestación.

Summary

Introduction: *The vanishing embryo is the spontaneous loss of one or more embryos after a multiple implantation without interrupting the pregnancy. Its pathophysiology is unknown. Recently it has been related with a higher incidence of cerebral palsy in the survivor twin. The end of this study is: 1) To analyze the vanishing embryo prevalence in cycles of IVF/ICSI with implantation rate of 100% transferring only two embryos. 2) To study the relationship between vanishing embryo and morphological quality of the transferred embryos and other clinical variables of the patients.*

Materials and methods. *Design: retrospective comparative cohorts study. Patients: In this study 110 women aging $32,73 \pm 2,83$ years old treated by IVF or ICSI from January 2001 to December 2003 were included. In all of them two embryos were transferred and the implantation of both was sonographically confirmed. The total sample was divided in two groups:*

Group 1 (n= 30): pregnancies showing vanishing embryo phenomenon.

Group 2 (n= 80): pregnancies without this phenomenon.

Infertility diagnosis and morphological quality of transferred embryos have been evaluated.

Results: *The vanishing embryo rate was 27,27%. The incidence of vanishing embryo was not influenced by the age of the women, body mass index, years of infertility and any other baseline characteristic of the women, except for the paternal age that was higher in the group showing vanishing embryo phenomenon (37,50 vs 35,16; $p=0,004$). There were not significant differences in the ovarian stimulation data. The prevalence of vanishing embryo was similar in IVF and ICSI groups. The morphological quality of the embryos was not different in both groups ($p=0,395$).*

Conclusión: *The prevalence of vanishing embryo in our program after IVF/ICSI was 27,6%. Paternal age could be related with vanishing embryos. Morphological embryo quality does not seem to play a role in this phenomenon.*

Key words: Vanishing embryo. IVF. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La evanescencia embrionaria, también llamada reducción embrionaria espontánea o síndrome del embrión evanescente, se puede definir como la desaparición espontánea de uno o más embriones durante una gestación múltiple sin que la gestación se interrumpa (1).

Antes de la existencia de la ecografía su diagnóstico era muy difícil (2, 3). Para poder detectar dicho fenómeno es necesario no sólo un examen ecográfico precoz, sino también la realización de exploraciones ecográficas seriadas, circunstancia que se suele producir en las gestaciones obtenidas tras la aplicación de técnicas de reproducción asistida (TRA). Es por ello en éstas últimas donde más frecuentemente se observa; no obstante también se ha descrito en gesta-

ciones espontáneas. Cuando se han calculado tasas de gestación múltiple a partir de la visualización ecográfica de múltiples sacos, se ha observado que éstas son mayores a las tasas de partos gemelares, lo cual se atribuye al fenómeno de la evanescencia (3, 4).

La evanescencia embrionaria puede producirse en cualquier momento de la gestación, aunque suele ocurrir en la segunda mitad del primer trimestre o al inicio del segundo (alrededor de la semana octava) (5, 6).

El fenómeno de la evanescencia puede implicar que desaparezca el saco vacío, el saco con el polo embrionario o el saco con un embrión que previamente tenía frecuencia cardíaca (7). Algunos autores sólo consideran evanescencia cuando han apreciado ya frecuencia cardíaca embrionaria (8). Estas variaciones son responsables de la publicación en la literatura de resultados, muy discrepantes en función de

los criterios adoptados para definir la evanescencia. Así, en gestaciones triples, se ha descrito que se perderá al menos un embrión por reabsorción en el 50% de los casos; en cambio, si se aprecia latido cardíaco en los tres embriones el 69,2% evolucionarán como gestaciones triples hasta el final del embarazo (6).

Aunque en la mayoría de los casos se trata de un hecho asintomático, con cierta frecuencia se acompaña de un sangrado vaginal durante el primer trimestre, que es más probable que en las gestaciones sin evanescencia (8).

Existen varios estudios en la literatura que intentan analizar posibles factores que permitan pronosticar cuándo se producirá dicho fenómeno. Así se ha asociado con una mayor edad de la mujer y de la pareja y con un mayor número de años de evolución de la esterilidad (1).

La prevalencia de la evanescencia embrionaria se relaciona según algunos autores con el número de embriones inicialmente implantados, siendo ésta mayor cuantos más embriones implanten (9, 10). Sin embargo, aunque no se observan diferencias en el número de embriones transferidos (6), existe mayor incidencia cuanto mayor es el número de sacos que se observan (8).

La prevalencia de la evanescencia embrionaria varía de unas series a otras. Así, se han documentado tasas desde un 3,5 al 100% (8, 11, 12).

En el Hospital La Fe de Valencia, en un estudio previo realizado por nuestro grupo, García-Gimeno y cols. (1) a partir de 228 gestaciones obtuvieron una tasa global de evanescencia del 32,9%, que al desglosarla por grupos fue de un 77,78% en gestaciones cuádruples, del 44,26% en triples y de un 25,95% en gestaciones dobles.

Se ha intentado relacionar la evanescencia embrionaria con diversas causas, aunque en el fondo la fisiopatología sigue siendo desconocida. Así, algunos autores lo relacionan con un cariotipo anormal (13,14), anomalías fetales como la siringomielia (15), placenta triploide (16), placenta quimérica (17).

Recientemente se relaciona el fenómeno de la evanescencia embrionaria con complicaciones perinatales, como una mayor incidencia de parálisis cerebral en el recién nacido vivo (18). El pronóstico del recién nacido fruto de gestaciones múltiples con fenómenos pérdida de uno de los gemelos, es peor cuando dicha pérdida ocurre en 2º y 3º trimestre, que cuando lo hace en el primer trimestre (pérdida precoz) (19, 20).

Rodríguez-González y cols. (8) observaron en el grupo con evanescencia una menor tasa de hipertensión inducida por el embarazo y mayor frecuencia de ruptura prematura de membranas pretérmino. No ob-

servaron diferencias en la edad gestacional al parto, modo de parto ni peso al nacimiento.

El objetivo del presente estudio es analizar la prevalencia de evanescencia embrionaria en un programa de Reproducción Asistida en aquellos ciclos de FIV/ICSI en los que la tasa de implantación es de 100% transfiriendo sólo 2 embriones. Por otra parte, se pretende estudiar la posible relación del fenómeno de la evanescencia embrionaria con la calidad morfológica de los embriones transferidos y con otras variables dependientes de las características de las parejas y de la estimulación hormonal recibida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo, comparativo de cohorte, entre gestaciones obtenidas en pacientes tratadas mediante técnicas de reproducción asistida (TRA) en el Servicio de Reproducción Humana del Hospital Universitario La Fe de Valencia (hospital terciario de referencia).

En el estudio se incluyeron inicialmente 120 mujeres que fueron tratadas mediante FIV o ICSI entre enero del 2001 y diciembre del 2003. A todas les fueron transferidos dos embriones intraútero y se comprobó ecográficamente la implantación de ambos.

Las pacientes habían sido tratadas con ciclos de estimulación ovárica, que se detallan más adelante. Tras la transferencia embrionaria se realizó una determinación de β hCG plasmática, confirmándose embarazo (cuando es mayor de 20 mUI/ml). Dos semanas más tarde se realizó una ecografía transvaginal para visualizar la presencia de uno o dos sacos gestacionales. Se utilizó un ecógrafo Aloka SSD 4000 con sonda vaginal de 6.5 MHz y Doppler color (Tokyo, Japón).

En este estudio solo se incluyen aquellos casos en que en dicha ecografía se visualizaron dos sacos, quedando por tanto excluidos los abortos bioquímicos y las gestaciones simples.

Se consideró saco gestacional cuando se apreciaba imagen clara de doble halo de diámetro igual o mayor a 10 mm, totalmente diferenciable de la pared endometrial y del otro saco.

Se consideraba que se había producido una reabsorción embrionaria cuando se habían llegado a ver dos sacos en una primera ecografía, tuvieran o no esbozo embrionario en su interior y tuvieran o no éstos frecuencia cardíaca positiva; posteriormente se corroboraba en una segunda ecografía la desaparición de uno de los sacos, o bien se apreciaba que en el segundo saco no había aparecido ningún esbozo embrionario o si lo había anteriormente éste no había progresado.

En 17 casos (14,2%) se realizó FIV, en 82 casos (68,3%) se realizó ICSI y en los 21 restantes (17,5%) se realizó una técnica mixta de FIV e ICSI.

Entre las 120 gestaciones inicialmente incluidas se produjeron 10 abortos espontáneos, lo que corresponde a una tasa del 8,33%. Ninguno de estos casos se ha incluido en el análisis estadístico. Así, finalmente quedaron 110 pacientes que fueron divididas en dos grupos:

– **Grupo 1**, que incluía las gestaciones en las que se produjo el fenómeno de la evanescencia embrionaria, formado por 30 pacientes.

– **Grupo 2**, donde se incluyeron 80 gestantes en las que no hubo dicho fenómeno.

En todas ellas se valoró todos los datos relativos al diagnóstico de esterilidad, a la técnica de reproducción, determinaciones hormonales, etc y posteriormente se analizaron datos perinatales y relativos al resultado obstétrico, tales como peso al nacimiento, semanas de gestación, forma de finalización, presencia de malformaciones, etc.

Las características de las pacientes de ambos grupos aparecen en la Tabla 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en cuanto a edad de la madre, índice de masa corporal, ni en los años de evolución de la esterilidad, pero si hubo diferencias en cuanto a la edad de la pareja, que resultó mayor en el grupo con evanescencia (37,50 vs 35,16; $p = 0,004$).

Tabla 1

Características clínicas básicas de ambos grupos

| | GRUPO I | GRUPO II | P |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|
| Edad | 33,33 ± 2,83 | 32,30 ± 3,08 | 0,113 |
| IMC | 23,02 ± 2,75 | 23,56 ± 4,12 | 0,509 |
| Edad pareja | 37,50 ± 3,73 | 35,16 ± 3,70 | 0,004 |
| Años de esterilidad | 6,83 ± 2,32 | 6,34 ± 2,86 | 0,400 |

Cuando se estudiaron los ciclos menstruales de las pacientes en ambos grupos se apreció en el grupo 1, 87% presentaron ciclos normales y en el grupo 2 este porcentaje llegó a 91%, sin observarse diferencias significativas entre ambos. El 13% y el 9% restante respectivamente en los grupos 1 y 2 mostraron ciclos oligomenorreicos (definidos como aquellos de duración mayor a 35 días). En esta muestra no se observaron otras alteraciones del ciclo menstrual.

Tanto a las pacientes incluidas en el estudio como a sus parejas se les realizó una anamnesis completa, con especial atención a los hábitos tóxicos. El porcentaje de fumadoras en el grupo sin evanescencia fue del 57,7%, mientras que en el grupo 2 fue del 4 sin que se alcanzase significación. Además en el grupo con evanescencia las que fumaban lo hacían de forma más moderada, con una media de $13,67 \pm 5,92$ cigarrillos/día, mientras que en el grupo 2 la media fue de $10,50 \pm 7,51$ cigarrillos/día, aunque tampoco fue significativa la diferencia. El consumo de alcohol no mostró diferencias significativas entre los dos grupos. Ninguna de las pacientes incluidas en el estudio manifestó consumir otro tipo de tóxicos.

Las exploraciones practicadas para llegar al diagnóstico de la esterilidad fueron:

– Ecografía transvaginal para evaluar el aspecto morfológico del útero y de los ovarios.

– Determinaciones hormonales en 3^{er} día del ciclo (FSH, LH, cociente LH/FSH, prolactina, SHBG) y en 22^o día del ciclo (progesterona), cuyos valores en la muestra quedan reflejados en la Tabla 2.

– Cultivos cervicales: bacteriología general, ureaplasma y chlamydias.

– HSG y/o LPS para la valoración de genitales internos y permeabilidad tubárica.

– Espermiograma.

Tabla 2

Determinaciones hormonales basales

| | Grupo 1 n = 30 | Grupo 2 n = 80 | p |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| FSH (UI/L) | 6,14 ± 3,74 | 7,11 ± 3,67 | 0,234 |
| LH (UI/L) | 4,38 ± 3,01 | 5,88 ± 2,96 | 0,052 |
| LH/FSH | 0,805 ± 0,39 | 0,973 ± 0,64 | 0,273 |
| PROLACTINA (ng/ml) | 22,90 ± 17,75 | 24,26 ± 14,60 | 0,769 |
| SHBG (nmol/L) | 53,16 ± 20,48 | 55,49 ± 15,87 | 0,794 |
| PROGESTERONA (ng/ml) | 11,55 ± 7,58 | 13,82 ± 23,88 | 0,738 |

Se establecieron cinco diagnósticos principales de esterilidad en función de los hallazgos encontrados. Éstos se muestran en la Tabla 3, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 1 y 2. Se consideró función reproductora femenina normal, cuando ninguna exploración resultó

Tabla 3

Causas de esterilidad en el grupo I, grupo II y en el total de las pacientes

| | GRUPO I n = 30 | GRUPO II n = 80 | TOTAL n = 110 |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| Función reproductora normal | 16 (53,3%) | 48 (60%) | 64 (58,2%) |
| Anovulación | 6 (20%) | 19 (23,8%) | 25 (22,7%) |
| Patología tubárica | 7 (23,3%) | 10 (12,6%) | 17 (15,4%) |
| Endometriosis | 1 (3,3%) | 2 (2,5%) | 3 (2,7%) |
| Causa inmunológica | 0 (0,0%) | 1 (1,3%) | 1 (0,9%) |

patológica. En el presente estudio se consideró ciclo anovulador aquel en el que la progesterona sérica el día 22 de ciclo fue inferior a 4 ng/ml.

El diagnóstico de esterilidad de las parejas de las pacientes se basó en el estudio del seminograma según los criterios de la OMS, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos. El diagnóstico de alteración seminal más frecuente fue el de oligoastenozoospermia severa (39,1%).

En ambos grupos se utilizó una dosis inicial de FSH de 150 a 450 UI día, individualizando la dosis en cada caso en función de la edad de la paciente, de los niveles basales de FSH en tercer día del ciclo y de la respuesta previa en caso de conocerla.

La estimulación ovárica se inició a partir del 3°-5° día de ciclo menstrual hasta conseguir maduración folicular. La respuesta se evaluó mediante la determinación de los niveles séricos de estradiol y la realización de ultrasonografía vaginal para la medición del número y diámetro de los folículos. En función de estos resultados se ajustó la dosis de gonadotropinas en pauta ascendente o descendente a partir de los primeros 5 días de tratamiento.

En 110 ciclos se realizó una supresión hipofisaria con análogos agonistas de GnRH en protocolo largo. Los fármacos utilizados fueron: acetato de leuproli-
de (Procrin®, Laboratorios Abbott, Madrid); acetato de triptorelina (Decapeptyl 0.1 diario®, Laboratorios Ipsen, Barcelona); o nafarelina (Synarel®, Laboratorios Seid, Barcelona). Se inició su administración en la fase lútea media del ciclo previo y se mantuvo la dosis hasta el día de la administración de hCG.

En los 10 ciclos restantes se utilizaron antagonistas de GnRH (Cetrorelix, Cetrotide, Lab. Serono, Madrid o Ganirelix, Orgalutrán, Lab. Organon, Barcelona) a dosis de 0,25 g/día a partir de la obser-

vación ecográfica de al menos un folículo de 14 mm o mayor, manteniendo esta dosis hasta el día de la administración de hCG.

Una vez alcanzado el desarrollo folicular adecuado se administró una dosis única de entre 5000 y 10000 UI de hCG para inducir la maduración final del ovocito. En este estudio se ha considerado adecuada la utilización de hCG cuando al menos 3 de los folículos en desarrollo presentaron un diámetro de 18 o más milímetros.

Los criterios de cancelación del ciclo fueron:

- Pacientes en las que tras dosis acumulativas máximas de 600 UI/día de gonadotropinas no se obtuvo crecimiento de al menos 3 folículos mayores de 15 mm de diámetro o niveles de estradiol superiores a 300 pg/ml.

- Pacientes con niveles de estradiol total superiores a 3500 pg/ml.

- Pacientes con más de 20 folículos maduros.

La recuperación de los ovocitos se llevó a cabo por punción-aspiración transvaginal guiada por ecografía a las 35-36 horas de la administración de la hCG.

Los ovocitos fueron clasificados en función del estadio de maduración nuclear. Los ovocitos metafase II fueron inseminados o microinyectados, de acuerdo con los procedimientos habituales del centro (21). En todos los casos fueron transferidos dos embriones intraútero. En el 88,18% de los casos la transferencia se realizó en el segundo día postpunción, y en los 13 casos restantes (4 en el grupo 1 y 9 en el grupo 2), se transfirieron en el día 3.

Durante la fase lútea y hasta la semana 10ª de gestación, todas las pacientes recibieron tratamiento con 400 mg diarios de progesterona natural micronizada (Progeffik®, Lab. Effik S.A, Madrid, España, o Utrogestan®, Lab. Seid. Barcelona, España).

Doce días después de la transferencia se realizó una determinación sérica de β hCG para detección de gestación bioquímica.

Los embriones fueron clasificados del siguiente modo (Figura 1):

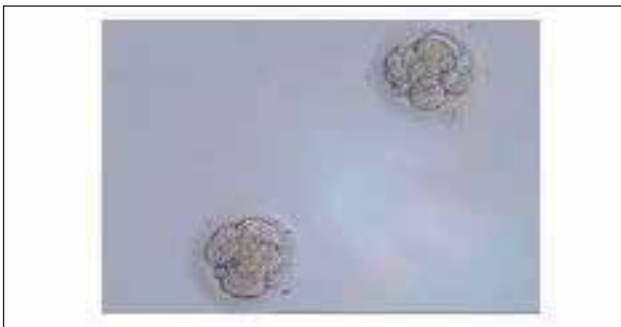
- Embriones de grado 1 (g1): embriones que no muestran fragmentación de sus blastómeras. El tamaño de las blastómeras es similar, y la disposición de las mismas es simétrica. Un embrión grado 1 no debe tener blastómeras multinucleadas. La textura de las blastómeras debe ser lisa, y el color claro. Las blastómeras deben estar expandidas, no dejando demasiado espacio hueco entre ellas y la zona pelúcida, y la forma del embrión es esférica.



a) 2 embriones de 4 células grado 1



b) 1 embrión de 4 células grado 2



c) 2 embriones de 4 células grado 3



d) 1 embrión de 4 células grado 4

Figura 1
Calidad embrionaria en día 2

- Embrión grado 2 (g2): Básicamente es similar al anterior, pero presenta escasa fragmentación (hasta un 15%). (nota: más del 30% de fragmentación denota mala calidad embrionaria).

- Embrión grado 3 (g3): Presenta fragmentación variable (escasa o hasta un 30%) pero a menudo las blastómeras son muy desiguales, y la textura es de aspecto rugoso. La forma del embrión puede ser no esférica (elíptica, en forma de pera, etc). Es un embrión de mala calidad.

- Embrión de grado 4 (g4): Presenta más de un 60% de fragmentación. Las blastómeras son desiguales y a menudo algo oscuras y rugosas. La forma puede no ser esférica. Es un embrión de mala calidad.

- Embrión grado 5 (g5): Es un embrión completamente fragmentado. Color oscuro muchas veces. El embrión ha sufrido atresia y está casi completamente degenerado. Es de muy mala calidad. Nunca se transfiere.

En nuestro estudio hemos considerado:

1. Embriones de buena calidad: embriones que en el día 2 presentaban 4 o más células de grado 1 o grado 2.

2. Embriones de calidad regular o media: embriones que en el día 2 presentaban menos de 4 células de grado 1 o grado 2 o bien aquellos con más de 4 células pero de grado 3, 4 ó 5.

S ha realizado el análisis de los datos mediante el paquete estadístico informático SPSS 11.5.1 para Windows. Las variables cuantitativas continuas se expresan como media \pm desviación estándar y las cualitativas como porcentaje. Se comprobó que todas las variables se ajustaban a una distribución normal mediante la realización de un test de Kolmogorov-Smirnov. Para realizar comparaciones entre grupos de variables cuantitativas se aplicó el test de t de Student para muestras independientes. Las comparaciones de variables cuantitativas se efectuaron mediante la aplicación de test de χ cuadrado. Con el fin de analizar posibles correlaciones entre variables se realizó un análisis de regresión simple y de correlación bivariada. Se ha considerado la existencia de significación estadística para valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De todas las variables biométricas y antropométricas

tricas consideradas en las parejas incluidas en el estudio, la única que mostró diferencias significativas entre los grupos considerados fue la edad de los hombres, que resultó mayor en el grupo con evanescencia ($37,50 \pm 3,73$ vs $35,16 \pm 3,70$; $p=0,004$).

De las 110 gestaciones evolutivas, se produjo el fenómeno de la evanescencia embrionaria en 30 casos, lo que supone una tasa de evanescencia en nuestro grupo del 27,27%.

Los resultados de las determinaciones hormonales medidas el día de la administración de hCG (día -2) y los días -1, 0 (punción) y de transferencia (+2 ó +3), se presentan en la tabla 4, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco los niveles de β hCG medidos 14 días después de la punción ovárica mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 4

Determinaciones hormonales durante el ciclo de estimulación

| | Grupo 1 n = 30 | Grupo 2 n = 80 | p |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Estradiol día -2 | 2068±799,13 | 1853,55±796,28 | 0,238 |
| Estradiol día -1 | 2719,13±1385,178 | 2365,18±980,50 | 0,358 |
| Estradiol día 0 | 1372,60±747,90 | 1257,13±636,59 | 0,433 |
| Estradiol día +2 | 955,77±595,25 | 876,90±564,73 | 0,553 |
| Estradiol día +3 | 1467,50±172,01 | 1411,56±888,59 | 0,905 |
| Progesterona día -1 | 3,90±1,31 | 3,90±1,50 | 0,995 |
| Progesterona día 0 | 10,02±7,41 | 8,45±4,29 | 0,293 |
| Progesterona día 2 | 49,16±26,43 | 48,12±20,06 | 0,841 |
| Progesterona día 3 | 115,20±117,27 | 74,78±27,19 | 0,543 |
| β hCG día +14 | 749,71±848,35 | 540,71±487,80 | 0,333 |

Se analizaron otras variables provenientes de los ciclos de estimulación tales como número de folículos puncionados, diámetro máximo del folículo mayor, espesor endometrial, dosis total de FSH y de

hMG y el número de ovocitos obtenidos, que quedan en la tabla 5. Ninguno de estos parámetros presentaba diferencias significativas desde el punto de vista estadístico entre ambos grupos.

Tabla 5

Otras variables recogidas de los ciclos de estimulación

| | Grupo 1 n = 30 | Grupo 2 n = 80 | p |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Número de folículos | 11,33 ± 4,49 | 10,58 ± 4,45 | 0,435 |
| Diámetro folículo mayor (mm) | 22,83 ± 2,24 | 22,24 ± 1,94 | 0,177 |
| Espesor endometrial (mm) | 12,03 ± 2,07 | 12,34 ± 1,60 | 0,415 |
| Dosis FSH (UI) | 2456,25+1044,55 | 2373,68+885,06 | 0,687 |
| Dosis hMG (UI) | 1600 + 1125,83 | 456 + 758,62 | 0,132 |
| Nº ovocitos obtenidos | 11,83 ± 5,85 | 11,18 ± 5,11 | 0,565 |

En el grupo 1 se obtuvo una media de $11,83 \pm 5,85$ y en el grupo 2 de $11,18 \pm 5,11$, no habiendo diferencias significativas. De ellos en el primer grupo hubo una media de $8,77 \pm 5,93$ ovocitos en metafase 2. En el grupo 2 en cambio esta media fue de $7,34 \pm 5,59$, sin que fueran significativas estas diferencias. Cuando se calculó el porcentaje de ovocitos preovulatorios respecto al total de ovocitos obtenidos, en el grupo 1 se obtuvo una tasa del 28,99% y en el grupo 2 de 29,49%, sin significación estadística.

En cambio, cuando se analizó el porcentaje de ovocitos no preovulatorios (atrésicos, zona fracturada, postmaduros, metafase 1 o profase 1) se observó diferencias significativas en el porcentaje de ovocitos atrésicos, que fue significativamente mayor en el grupo sin evanescencia con una tasa de 3,83% comparada con 0,60% en el grupo con evanescencia ($p=0,017$).

En 7 casos (6,4%) se utilizó semen procedente de donante para realizar la fecundación de los ovocitos. En 3 casos (2,7%) la microinyección se efectuó a partir de espermatozoides congelados procedentes de epidídimo (2 casos) o testículo (1 caso). En el 90,9% restante el tratamiento se realizó con semen capacitado de la pareja. El recuento de espermatozoides móviles totales fue de $21,59 \pm 27,55$ millones, sin diferencias entre los grupos.

La media de las tasas de fecundación en FIV fue de $64,32 \pm 37,01\%$ y en ICSI de $79,88 \pm 18,73\%$, sin observarse diferencias entre los dos grupos.

Tabla 6
Calidad de los embriones transferidos

| | Grupo 1 n = 30 | Grupo 2 n = 80 | TOTAL n = 110 |
|-----------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Dos embriones de buena calidad | 83,3% (25) | 71,3% (57) | 74,5% (82) |
| Un embrión de regular o mala calidad | 10% (3) | 13,8% (11) | 12,7% (14) |
| Dos embriones de regular o mala calidad | 6,7% (2) | 15% (12) | 12,7% (14) |

En todos los casos estudiados se transfirieron dos embriones, de los cuales en un 70,2% de los casos los dos embriones procedían de ICSI, en un 23,8% de los casos los dos embriones transferidos procedían de FIV y sólo en un 6% un embrión procedía de ICSI y otro de FIV. Cuando se analizó esta distribución en los dos grupos de estudio, no se demostraron diferencias significativas entre ambos (figura 2).

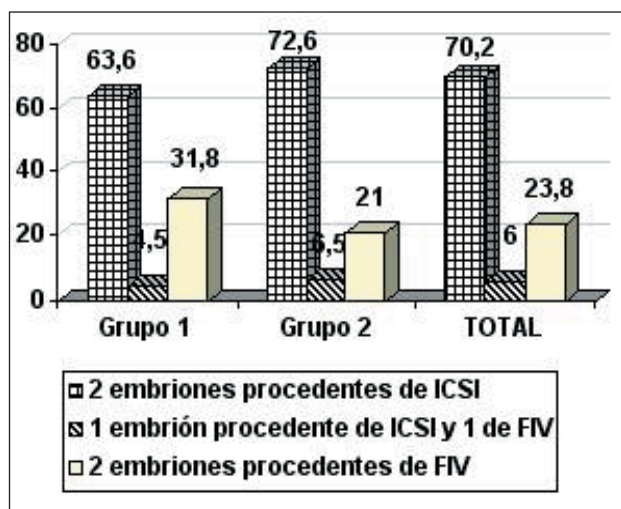


Figura 2

Procedencia de los embriones transferidos (en porcentajes)

De los 120 casos iniciales, en un 74,2% se transfirieron dos embriones de buena calidad, en un 13,3% de los casos un embrión era de calidad mala o regular, y en un 12,5% los dos embriones eran de regular o mala calidad.

La distribución de la calidad embrionaria en los dos grupos de estudio queda reflejada en la tabla 6, no apreciándose diferencias significativas ($p=0,395$),

lo que sugeriría que en nuestra serie, la transferencia de embriones de mejor calidad no influiría en una mayor prevalencia del fenómeno de evanescencia embrionaria.

Además, aunque sin significación estadística, paradójicamente observamos que cuando los dos embriones transferidos eran de buena calidad la tasa de evanescencia fue de un 30,5%, y esa tasa disminuía conforme lo hacía la calidad de los embriones. Así, cuando uno de los embriones transferidos era de mala y el otro de buena calidad, la tasa de evanescencia fue del 21,4%, y cuando los dos embriones fueron de mala o regular calidad dicha tasa se situó en el 14,3%. Probablemente esto es debido al bajo número de casos en el grupo 1 ($n=30$).

Con el fin de analizar posibles correlaciones entre variables, se realizó un análisis de correlación bivariada entre la reducción embrionaria espontánea y todas las variables consideradas, tanto antropométricas y biométricas como las derivadas del tratamiento de estimulación ovárica y de la calidad de los ovocitos y embriones obtenidos. Únicamente se observó una correlación positiva con significación estadística entre la evanescencia embrionaria y la edad del hombre, con un coeficiente de correlación de 0,272 ($p=0,004$).

Globalmente, la tasa de cesáreas fue de un 64,5%. Si analizamos ese mismo dato en los distintos grupos se observa que se realizó un mayor número de cesáreas en el grupo sin evanescencia (70% vs. 50%), que es lógico, puesto que todos los partos fueron gemelares. En cualquier caso las diferencias no alcanzaron significación.

Se han analizado diversos datos sobre los resultados perinatales. En cuanto al peso al nacimiento, en el grupo sin evanescencia los pesos de los recién nacidos fueron significativamente menores que en el grupo con evanescencia ($p=0,002$) puesto que se trata de gestaciones gemelares, con mayor frecuencia de nacimientos pretérmino. Así el peso del primer gemelo en el grupo sin evanescencia fue de 2325 ± 538 gramos y el del segundo de 2301 ± 538 gramos. En el grupo con evanescencia el peso medio al nacimiento fue de 2898 ± 799 gramos.

De la misma manera, cuando se analizó la semana a la que se produjo la terminación de la gestación, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas, atribuibles a que en el grupo 2 se trata de embarazos gemelares. En el grupo con evanescencia las gestaciones finalizaron en una media de $38,26 \pm 2,56$ semanas, mientras que en el grupo 2 terminaron en la semana $35,33 \pm 2,68$ ($p=0,000$). El porcentaje de partos prematuros fue de 16,6% en el grupo 1 y de 42,7% en el grupo 2 ($p=0,000$).

El sexo de los recién nacidos en los dos grupos no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

En el grupo con evanescencia ninguno de los recién nacidos tuvo ninguna malformación física o retraso psicomotor al nacimiento ni otro tipo de complicaciones perinatales. Tampoco se apreciaron mayor frecuencia de complicaciones obstétricas maternas en el grupo con evanescencia.

DISCUSIÓN

El fenómeno de la evanescencia embrionaria no es un fenómeno nuevo. En la literatura en 1981 aparece de la mano de Jeanty y cols. [2] el primer artículo dedicado íntegramente al tema de la evanescencia embrionaria, pero Landy y cols. ya anteriormente y desde 1973 habían aparecido ocho artículos donde de una forma u otra se había hecho alguna alusión a la existencia del mismo (11).

En cualquier caso, ya desde hace mucho se sospechaba la existencia de la evanescencia debido a que se apreciaba que habían más embarazos gemelares que nacimientos gemelares (3, 4, 5)

Es con la introducción sobre todo de la ecografía vaginal y por la realización de ecografías precoces sistemáticas en reproducción asistida, cuando la evanescencia comienza a ser un fenómeno de observación relativamente frecuente en la clínica habitual.

No obstante, aunque el fenómeno del gemelo evanescente ha sido muy bien descrito a partir de la generalización de las ecografías transvaginales seriadas en las gestaciones iniciales, la tasa real de pérdidas postimplantacionales en gestaciones múltiples no es conocida. En este sentido, las técnicas de reproducción asistida pueden proporcionar una información muy valiosa para el estudio de este fenómeno, puesto que se conoce el número de los embriones transferidos y es habitual realizar ecografías precoces y seriadas.

Uno de los objetivos del presente estudio fue analizar la prevalencia de evanescencia embrionaria en el Programa de Reproducción Asistida del Hospital Universitario La Fe en aquellos ciclos de FIV en los que la tasa de implantación fue de 100% transfiriendo sólo dos embriones. En nuestra serie esta prevalencia ha sido de 27,27%.

Cuando se analiza la prevalencia del fenómeno de la evanescencia embrionaria se observa que esta varía considerablemente de unas series a otras. Así, se han documentado tasas desde un 3,5 al 100% (8, 11, 12), aunque si consideramos únicamente los estudios llevados a cabo en gestaciones gemelares tras reproducción asistida la tasa de evanescencia se sitúa

entre el 21% y el 43% (1, 7, 22). La tasa de evanescencia apreciada en nuestro estudio, por tanto, se encuentra dentro del rango observado en las distintas publicaciones al respecto. En gestaciones espontáneas inicialmente dobles se han publicado tasas de evanescencia de hasta el 46,8% (23).

Estas grandes variaciones responden sobre todo a los criterios ultrasonográficos utilizados por cada autor para diagnosticar la gestación múltiple. Algunos autores basan el diagnóstico simplemente en la apreciación de dos o más sacos gestacionales, independientemente de si visualizan embrión o no; otros autores exigen ver además un embrión en el interior de cada uno de los sacos, y los más exigentes requieren que se llegue a apreciar dos latidos cardiacos (7, 8).

Lógicamente las tasas de evanescencia van disminuyendo a medida que se exige ver más estructuras para diagnosticar la gestación múltiple. Así Kol y cols. (24) obtienen una tasa de evanescencia de sólo el 5% en 81 gestaciones gemelares una vez han sido reconocidos ecográficamente los dos latidos cardiacos. Manzur y cols. obtuvieron una tasa de evanescencia del 48,6% en gestaciones triples, pero ésta disminuyó a un 30,8% cuando apreciaron tres latidos cardiacos (6). Estos mismos autores afirmaron que el apreciar el latido cardiaco de un embrión supone una gran probabilidad de que la gestación sea evolutiva para ese embrión. En cambio Kelly y cols. (25) afirmaron que apreciar el latido cardiaco embrionario no es un predictor válido de la continuidad de la viabilidad fetal.

No obstante, la mayor exigencia en el diagnóstico permite minimizar los errores de interpretación, puesto que es más difícil confundir determinadas estructuras intracavitarias con un segundo saco gestacional. Así, una pequeña hemorragia subcoriónica podría confundirse con un segundo saco (26) o también la vesícula vitelina (7) o una reacción decidual de la segunda hemicavidad de un útero bicorne (2). Por ello, en los estudios iniciales las tasas de evanescencia documentadas eran más altas por la peor calidad ecográfica (12).

Landy y cols. (11) en un artículo de revisión obtiene una tasa de evanescencia a partir de los casos incluidos en 7 estudios llevados a cabo por otros autores de 354 gestaciones múltiples en las que se apreciaron dos sacos gestacionales se produjo evanescencia embrionaria en 27,1% de los embarazos fruto de TRA y en 40,5% de los embarazos espontáneos. En cambio, si se habían llegado a ver dos embriones, de las 254 gestaciones incluidas se produjo evanescencia en 38% de las gestaciones de TRA y en 7,3% de las gestaciones espontáneas.

En nuestro estudio no se ha evaluado la semana en la que se producía la evanescencia embrionaria puesto que desde que se visualizan dos embriones con latido cardiaco en ambos, en general no vuelven a ser estudiadas ecográficamente (salvo sospecha de algún tipo de complicación) hasta la realización de la ecografía de medición de translucencia nucal en la semana 12, y en ese momento, si ya se ha producido la evanescencia no es posible estimar cuándo tuvo lugar.

Algunos autores sí han aportado datos sobre la semana en que se produce la evanescencia. En lo que parecen estar todos de acuerdo es que se suele producir en la segunda mitad del primer trimestre. Levis y cols. (5) diagnosticaron 118 gestaciones múltiples mediante ecografía en 6690 mujeres y apreciaron que la tasa de evanescencia disminuía con las semanas de gestación, siendo ésta de 71,4% antes de la semana 10, del 62,5% entre la 10 y la 15 y no observaron casos de evanescencia más allá de la semana 15. Manzur y cols. (6) en 19 gestaciones triples, el 90% de los casos de evanescencia tuvieron lugar en las 7 primeras semanas y ninguno después de la semana 14. Sampson y cols. (27) describieron una mayor frecuencia antes de la semana 7 de gestación (19% vs. 11% entre las semanas 7 y 10) y Benson y cols. (28) no tuvieron ningún caso de evanescencia entre las semanas 8 y 13.

Conocer en qué semana se produce la evanescencia con mayor frecuencia tiene también implicaciones prácticas. Es bien conocida la mayor morbi-mortalidad materna y perinatal que suponen las gestaciones múltiples con respecto a las simples. Así se ha documentado una mayor incidencia de hipertensión inducida por el embarazo, mayor tasa de cesáreas (6, 29, 30), así como mayor tasa de prematuridad, menor peso al nacimiento y estancias más prolongadas en la unidad de cuidados intensivos neonatales (6). De modo que si en el curso de una gestación múltiple se decide una embrioreducción artificial, quizá habría que considerar la posibilidad de dicho fenómeno de forma espontánea, esperar a ver si se produce y si no, actuar posteriormente. Por este motivo, estos procedimientos se suelen realizar entre las semanas 10 y 13 (31), recomendando algunos autores esperar hasta el fin del primer trimestre (32).

La evanescencia embrionaria está relacionada con el número de embriones inicialmente implantados (9). Así García-Gimeno y cols. (1) en una serie de 228 gestaciones múltiples obtiene una tasa de evanescencia de al menos uno de los sacos gestacionales del 77,78% en gestaciones cuádruples, del 44,26% en triples y del 25,95% en dobles. Dickey y cols. (22) a partir del estudio de 709 gestaciones obtienen una tasa de evanescencia del 65% en cuádruples, del 53%

en triples y del 36% en dobles. Es justamente estas altas tasas de evanescencia en gestaciones de tres embriones o más, la que debe ser considerada una razón para disminuir los embriones a transferir.

Entre las cuestiones prácticas que más interesan al clínico está el llegar a conocer los factores pronósticos del fenómeno de la evanescencia embrionaria, es decir, aquellas situaciones que cuando se producen aumentan la posibilidad dicho fenómeno.

Existen muchos factores y variables que pueden estar implicados en la evanescencia y que podrían ser factores pronósticos. Así, en primer lugar tenemos la edad de los progenitores, tanto de la madre como del padre, pues al menos en el aborto espontáneo siempre se ha documentado una mayor tasa de pérdidas a mayor edad de la madre (33). También la calidad del material biológico que da lugar a la gestación podría estar implicada. Dentro de éste no sólo sería la calidad embrionaria, sino que habría que ver también la calidad de los gametos (ovocitos y espermatozoides). Además habría que diferenciar entre la calidad morfológica de los mismos y la calidad genética.

En cualquier caso, la futura viabilidad de los embriones transferidos depende aún de otros factores relacionados con el entorno en el que se van a desarrollar, tales como la endocrinología materna y el factor uterino. Tampoco debemos olvidar finalmente elementos externos tales como agentes infecciosos o contaminantes ambientales.

En nuestro estudio no hubo diferencias en características antropométricas tales como la edad o el IMC entre el grupo con reabsorción de uno de los embriones y el grupo en que no hubo reabsorción. En otro estudio realizado en nuestro centro que estudiaba la evanescencia en todo tipo de embarazos múltiples García-Gimeno (1) no encuentra tampoco diferencias en el IMC, pero si las encuentra en la edad materna, que resultó ser mayor en el grupo con evanescencia y apunta a una mayor capacidad de llevar gestaciones a término a mayor edad gestacional. Pero otros autores (9) no encuentran diferencias en la edad en gestaciones procedentes de programas de donación de ovocitos, lo que iría en contra de esta afirmación y abogarían quizá más a la diferente calidad embrionaria en las distintas edades.

Ulug y cols. (32) encontraron una mayor tasa de evanescencia en mujeres mayores de 35 años en una serie de 1448 gestaciones múltiples que incluían dobles, triples y cuádruples. Pero además cuando analizaron el mismo parámetro sólo en las gestaciones dobles de su serie también fue significativamente mayor la evanescencia en las mujeres mayores de 35 años, no habiendo diferencias en triples y cuádruples.

Dickey y cols. (22) al analizar la evanescencia en gestaciones en las que antes de la semana 7 se habían apreciado dos sacos gestacionales, observa un 33% de evanescencia en mujeres menores de 30 años; dicha tasa aumenta a un 37% entre los 30 y 39 años y es de un 61% cuando la edad materna era mayor de 40 años.

García-Gimeno y cols. (1) encuentra de forma estadísticamente significativa mayor edad de la pareja, y más años de evolución de la esterilidad en el grupo con evanescencia. En nuestro estudio también se ha apreciado de forma significativa una mayor edad del padre en el grupo con evanescencia embrionaria ($37,50 \pm 3,73$ vs. $35,16 \pm 3,70$), pero no con los años de esterilidad. Esto en primer lugar podría llevar a pensar en una menor calidad del semen. No se han observado diferencias entre los dos grupos en cuanto a los distintos diagnósticos realizados en el seminograma. Autores como Cohen et al. (34) han encontrado una mayor incidencia de embriones de menor calidad a mayores y más severas anomalías en los espermatozoides. Gallardo y cols. (35), en cambio, no observan diferencias cuando estudian gestaciones provenientes de un programa de donación de ovocitos, ni en una menor calidad de embriones a mayor edad paterna ni en una menor capacidad de implantación.

En cualquier caso la clasificación morfológica del semen sólo responde a diferencias macroscópicas del mismo. En ningún caso deja de manifiesto la calidad biológica del mismo. Cabría plantear como hipótesis de dicha asociación la existencia de mayor frecuencia de anomalías cromosómicas en el semen a mayor edad paterna, o simplemente una menor capacidad de viabilidad de la gestación debido a otros factores, tal y como apuntan algunos autores (36, 37).

En ese sentido existen autores en la literatura como Bordson y cols. (38) que han señalado una mayor frecuencia de trisomía 21 cuando los padres son mayores de 55 años, hecho que ha sido defendido también por otros (39). Asimismo se ha descrito mayor número de hiperploidías en los cromosomas sexuales de espermatozoides procedentes de semen de humanos y ratones a mayor edad (40, 41). Se debería a errores mayoritariamente (o solamente) en la primera división meiótica, a diferencia de la mujer en que la no disyunción se puede producir en la primera y en la segunda división (42). Asada y cols. (43) encontraron mayor incidencia de no disyunción en los cromosomas sexuales a mayor edad paterna. Y existen más estudios en que se relaciona la edad paterna con mayor frecuencia de anomalías cromosómicas en espermatozoides (44, 45).

Además de la propia biología paterna, habría que considerar el estilo de vida del mismo y los contaminantes ambientales, puesto que se ha observado que por ejemplo la cafeína, el alcohol (46) y el tabaco (47) incrementan la incidencia de determinadas anomalías cromosómicas en los espermatozoides.

Sin embargo no todos comparten estas ideas y también encontramos artículos en la literatura que intentan desmentir lo anterior. Así autores como Antonarakis y cols. (48) no piensan que la edad paterna esté relacionada con la mayor incidencia de síndrome de Down descrita en los anteriores estudios. Otros no encuentran relación con anomalías cromosómicas numéricas, pero si hallaron una correlación positiva entre edad paterna y anomalías estructurales (49).

Desde hace ya tiempo se sabe que seleccionar bien los embriones a transferir es clave para conseguir buenas tasas de fertilización e implantación al aplicar técnicas de reproducción asistida. Para ello el embriólogo dispone hoy por hoy de la morfología embrionaria: número de células, tamaño y morfología, simetría, presencia de fragmentos enucleados, multinucleación, etc. Esto va en el camino de ir disminuyendo el número de embriones a transferir, de forma que actualmente se transfieren en muchos países dos embriones, y en un futuro posiblemente sólo se transferirá uno, el de mejor calidad.

En el presente estudio no se ha observado ninguna relación entre la calidad morfológica de los dos embriones transferidos y la evanescencia embrionaria. Tampoco se ha objetivado ninguna asociación con el resto de variables antropométricas, biométricas ni las derivadas del tratamiento de estimulación ovárica a excepción de la edad de la pareja, que resultó significativamente mayor en los casos en que se produjo evanescencia. Este hallazgo puede responder a un sesgo derivado del escaso tamaño de la muestra analizada. Por otra parte, la clasificación de los embriones no tuvo en cuenta otros parámetros como alineación de pronúcleos, nucleolos etc., ni tampoco la dotación cromosómica de los mismos.

Aunque en la literatura revisada no se han encontrado publicaciones de estudios con diseño similar al aquí presentado (evanescencia embrionaria y tasa de implantación de 100%), ni estudios que hagan referencia a la posible asociación entre calidad embrionaria y evanescencia, se ha sugerido que el riesgo de pérdidas gestacionales no está relacionada con la calidad de los embriones transferidos. En este sentido Staessen y cols. (50) concluyen que una vez se establece un embarazo, la pérdida fetal parece ser independiente de la calidad del embrión. Winter y cols. (51), en cambio si relacionan una peor calidad

embrionaria con un aumento de las pérdidas gestacionales precoces.

Como ya apuntábamos anteriormente que una gestación evolucione favorablemente no sólo depende del embrión, sino también de su predecesor, el ovocito. Así esta bien aceptada la relación entre la morfología de los ovocitos metafase II y el resultado de FIV, aunque es controvertido en ICSI (52). Y en cuanto a su relación con la calidad embrionaria existen estudios que observan mayor tasa de embriones de buena calidad a menores anomalías morfológicas en el ovocito (53, 54), mientras que otros autores no encuentran tal diferencia (55-57). También existe la misma controversia en cuanto a la relación de la morfología oocitaria con la tasa de implantación. Algunos autores incluso han señalado una relación entre la morfología oocitaria y la una mayor frecuencia de aneuploidías (58).

En cualquier caso observamos como es difícil saber de que depende que la gestación siga adelante. Puede que sea debido a anomalías en el citoplasma o núcleo predeterminadas ya durante la ovogénesis fetal o puede ser debido a que con el paso de los años, esos ovocitos no son capaces de madurar y desarrollarse correctamente debido a alteraciones del medio en que se tienen que desarrollar (endocrinas, paracrinas, etc).

Con respecto a las determinaciones hormonales basales y durante el ciclo de estimulación, en nuestro estudio no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con evanescencia y el grupo que no presentó dicho hallazgo, lo que concuerda con los hallazgos observados por nuestro grupo en un estudio anterior (1). Rodríguez y cols. (8) en un estudio de gestaciones provenientes de donación de ovocitos encontraron diferencias en el estradiol de día 15 en el donante, que resultó ser menor en el grupo con evanescencia de forma significativa ($226,5 \pm 114,3$ pg/ml vs. $342,8 \pm 101,3$ pg/ml)

La hCG es una hormona glicoproteica producida por el trofoblasto, por lo que niveles bajos de la misma podría indicar una mala función del trofoblástica, con la consiguiente mala implantación embrionaria. Kelly y cols. (25) estudiaron 50 gestaciones múltiples resultado de la aplicación de técnicas de reproducción asistida y observaron 13 casos de evanescencia. Al comparar los niveles de hCG sanguínea endógena observó que éstos fueron significativamente menores en el grupo con evanescencia embrionaria. Asimismo encontraron una menor tasa de incremento de hCG entre los días 12 al 52 de gestación a partir de determinaciones de 1 a 3 veces por semana en el grupo con evanescencia ($p < 0,05$). Éste hecho reflejaría una producción anormal por parte del tejido trofoblástico,

que podría deberse a una pobre calidad embrionaria y/o a una implantación anormal. Este hallazgo apoya la idea de que la evanescencia se debe al propio embrión o a la implantación y no es producto de un proceso agudo o una noxa externa.

En nuestro estudio y en el anterior estudio de nuestro grupo (1) no se apreciaron diferencias significativas con respecto a las cifras de hCG entre los dos grupos, aunque en nuestro caso sólo se realizó una determinación en el día +14 y no determinaciones seriadas como en el estudio antes citado. Monzó y cols. (10) en un estudio anterior con una serie más reducida de 38 gestaciones triple sí aprecia una menor cifra de hCG en gestaciones con evanescencia.

No hemos encontrado diferencias en la tasa de evanescencia respecto al tipo de TRA utilizada (FIV e ICSI), lo que concuerda con las observaciones de otros autores (1, 26, 58). Rodríguez-González (8) aprecia mayor tasa de evanescencia en gestaciones provenientes de donación de ovocitos que en las provenientes de FIV o ICSI.

Existen ya en la literatura varios artículos que intentan relacionar el fenómeno de la evanescencia con malos resultados perinatales. Así se ha relacionado con menor peso al nacimiento (22, 60, 61). Pharoah y cols. (62) apuntaron la hipótesis de que la parálisis cerebral de causa desconocida podía ser resultado de un síndrome de evanescencia embrionaria. En un estudio posterior que intentó estudiar dicha asociación, ésta no fue estadísticamente significativa (18). Brodkorb y cols. (63) también apuntaban a la evanescencia con un posible factor etiológico de malformaciones del desarrollo cortical, debido a que produciría trastornos hemodinámicas en el gemelo superviviente.

En resumen, en esta serie, la prevalencia de evanescencia embrionaria en gestaciones inicialmente gemelares cuando se transfieren únicamente dos embriones es de 27,27%. La evanescencia embrionaria no depende de la técnica de reproducción asistida empleada (FIV o ICSI) para la fecundación de los ovocitos. En la serie analizada y con los criterios de calidad embrionaria considerados en el presente estudio, la calidad de los embriones transferidos no parece jugar un papel pronóstico en cuanto a la evanescencia e

De todos los parámetros analizados en el estudio no se ha observado ninguno que pueda constituir un factor pronóstico de evanescencia embrionaria, con la excepción de la edad paterna. No obstante, aunque en este estudio no ha podido demostrarse, su posible relación con patología fetal y neonatal hace que su diagnóstico en etapas precoces de la gestación sea importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. **García-Gimeno T, Monzó A, Romeu M, Gilabert J, Mirkin S, Romeu A.:** Nuevas aportaciones al fenómeno de la evanescencia embrionaria en reproducción asistida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2003; 20: 21-26.
2. **Jeanty P, Rodesch F, Verhoogen C, et al.:** The vanishing twin. *Ultrasonics* 1981; 2: 25.
3. **Levi S, Reimers M.:** Demonstration echographique de la fréquence relativement elevee des grossesses multiples humaines pendant la periode embryonnaire. *L'implantation d L'oeuf*. Paris, Masson 1978: 295-307.
4. **Varma TR.:** Ultrasound evidence of early pregnancy failure in patients with multiple conceptions. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 290-292.
5. **Levis S.:** Ultrasonic Assessment of the high rate of human. *J Clin Ultrasound* 1976; 4: 3.
6. **Manzur A, Goldsman M, Stone S, Frederick J, Balmaceda J, Asch R.:** Outcome of triplet pregnancies after assisted reproductive techniques: how frequent are the vanishing embryos?. *Fertil Steril* 1995; 63: 252-257.
7. **Landy HJ, Weiner S, Corson S, Batzer FR, Bolognese RJ.:** The "vanishing twin": ultrasonographic assessment of fetal disappearance in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 14.
8. **Rodríguez-González M, Serra V, García-Velasco JA, Pellicer A, Remohi J.:** The 'vanishing embryo' phenomenon in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 2002; 17: 798-802.
9. **Romeu A, Monzó A, Fernández-Colom PJ, Oehninger S.:** Gestación múltiple: ¿Hasta qué punto es un problema?. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2002; 19: 181-194.
10. **Monzó A, Quintero LA, García-Gimeno T, Peiró T, Dieguez L, Romeu A.:** Pérdidas gestacionales y técnicas de reproducción asistida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2000; 17: 77-84.
11. **Landy HJ, Keith LG.:** The vanishing twin: a review. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 177-183.
12. **Kohorn E, Kaufman M.:** Sonar in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 473-483.
13. **Rudnicki M, Vejerslev LO, Junge J.:** The vanishing twin: morphologic and cytogenetic evaluation of an ultrasonographic phenomenon. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 31: 141-145.
14. **Reddy KS, et al.:** The vanishing twin: an explanation for the discordance between Chorionic villus Karyotype and fetal phenotype. *Prenat Diagn* 1991; 11: 679-684.
15. **Kapur RP, et al.:** Sirinomia associated with a "vanishing twin". *Teratology* 1991; 43: 103-108.
16. **Callen DF, et al.:** A normal 46,XX infant with a 46XX/69,XXY placenta: a major contribution to the placenta is from a resorbed twin. *Prenat Diagn* 1991; 11: 437-442.
17. **Post JG, Nijhuis J.:** Trisomy 16 confined to the placenta. *Prenat Diagn* 1992; 12: 1001-1007.
18. **Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Vaeth M, Ernst E, Nielsen L, Thorsen P.:** 'Vanishing embryo syndrome' in IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2005. Advance Access published.
19. **Enbon JA.:** Twin pregnancy with intrauterine death of one twin. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 424-429.
20. **Yoshida K, Soma H.:** Outcome of the surviving cotwin of a fetus papyraceus or of a dead fetus. *Acta Genet Med Gemellol* 1986; 35: 91-98.
21. **Fernández PJ, Luna C, Blanes R, Navarro I, Molina I, Diéguez L.:** Uso razonado de las técnicas de selección espermática empleadas en reproducción asistida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 1998; 15: 13-28.
22. **Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Storment JM, Rye PH, Pelletier WD, Zender JL, Matulich EM.:** Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 77-83.
23. **Salha O, et al.:** Twin pregnancies: are they more common than we think? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 13: 218-221.
24. **Kol S, Levron J, Lewit N, Drugan A, Itskovitz-Eldor J.:** The natural history of multiple pregnancies after assisted reproduction: is spontaneous fetal demise a clinically significant phenomenon?. *Fertil Steril* 1993; 60: 127-130.
25. **Kelly MP, Molo MW, Maclin VM, Binor ZB, Rawlins RG, Radwanska E.:** Human chorionic gonadotropin rise in normal and vanishing twin pregnancies. *Fertil Steril* 1991; 56: 221-224.
26. **Nakano H, Kubota S, Koyanagi T, Taki I.:** The progn of multiple pregnancy assessed by ultrasonic tomography. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1981; 33: 839.
27. **Sampson A, de Crespgny L Ch.:** Vanishing twins: the frequency of spontaneous fetal reduction of a twin pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1992; 2: 107-109.
28. **gestations following sonographic demonstration of two heart beats in the first trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1994; 3: 343-345.**
29. **Gonen R, Heyman E, Asztalos EV, Ohlsson A, Pitson LC, Shennan AT, et al.:** The outcome of triplet, quadruplet, quintuplet pregnancies managed in a perinatal unit: obstetric, neonatal, and follow-up data. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 454-459.
30. **Bernasko J.:** Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 1997; 99: 333-337.
31. **Berkowitz RL, Lynch L, Stone J, et al.:** The current status of multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1265-1272.
32. **Ulug U, Jozwiak EA, Mest A, Berksoy MM, Bahceci M.:** Survival rates during the first trimester of multiple

- gestations achieved by ICSI: a report of 1448 consecutive multiples. *Hum Reprod* 2004; 19: 360-364.
33. **Richard J, Paulson MD, Robert C, Milligan MD, Rebecca Z, Sokul MD.:** The lack of influence of age on male fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 818-824.
 34. **Cohen J, Tolansky BF, Malter H, Alikani M.:** Microsurgical fertilization and teratozoospermia. *Hum Reprod* 1991; 6: 118-123.
 35. **Gallardo E, Simon C, Levy M, Guanes PP, Remohi J, Pellicer A.:** Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as a model. *Fertil Steril* 1996; 66: 260-264.
 36. **Sloter E, Nath J, Eskenazi B, Wyrobek AJ.:** Effects of male age on the frequencies of germinal and heritable chromosomal abnormalities in humans and rodents. *Fertil Steril* 2004; 81: 925-943.
 37. **Sartorelli EM, Mazzucatto LF, de Pina-Neto JM.:** Effect of paternal age on human sperm chromosomes. *Fertil Steril* 2001; 76: 1119-1123.
 38. **Bordson BL.:** The appropriate upper age limit for semen donors: a review of the genetic effects of paternal age. *Fertil Steril* 1991; 56: 397-401.
 39. **Thepot F, Mayaux MJ, Czyglick F, et al.:** Incidence of birth defects after artificial insemination with frozen donor spermatozoa: a collaborative study of the French CECOS Federation on 11535 pregnancies. *Hum Reprod* 1996; 11: 2219-2323.
 40. **Lowe L, Collins B, Allen J, et al.:** Aneuploidies and micronuclei in the germ cells male mice of advanced age. *Mutar. Res.* 1995; 338: 59-76.
 41. **Robbins WA, Baulch JF, Moore D, et al.:** Three-probe fluorescence in situ hybridization to assess chromosome X, Y and 8 aneuploidy in sperm of 14 men from two healthy groups: evidence for a paternal age effect on sperm aneuploidy. *Reprod Fertil Dev* 1996; 7: 799-809.
 42. **Dagna Bricarelli F, Pierluigi M, Landucci M, Arslanian A, Coviello DA, Ferro MA, Strigini P.:** Parental age and the origin of trisomy 21. A study of 302 families. *Hum Genet* 1989; 82: 20-26.
 43. **Asada H, Sueoka K, Hashiba T, Kuroshima M, Kobayashi N, Yoshimura Y.:** The effects of age and abnormal sperm count on the nondisjunction of spermatozoa. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 51-59.
 44. **Plas E, Berger P, Hermann M, Pfluger.:** Effects of aging on male fertility? *Exp Gerontol* 2000; 35: 543-551.
 45. **Kuhnert B.:** Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 327-339.
 46. **Robbins WA, Vine MF, Truong KY, Everson RB.:** Use of fluorescence in situ hybridization (FISH) to assess effects of smoking, caffeine and alcohol on aneuploidy load in sperm of healthy men. *Environ Mol Mutagen* 1997; 30: 175-183.
 47. **Shi Q, Ko E, Barclay L, Hoang T, Rademaker A, Martin R.:** Cigarette smoking and aneuploidy in human sperm. *Mol Reprod Dev* 2001; 59: 417-421.
 48. **Antonarakis SF.:** Paternal origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. *New Engl J Med* 1991; 324: 872-876.
 49. **Martin RH.:** The effect of age on the frequency of sperm chromosomal abnormalities in normal men. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 484-492.
 50. **Staessen C, et al.:** The relationship between embryo quality and the occurrence of multiple pregnancies. *Fertil Steril* 1992; 57: 626-630.
 51. **Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R.:** Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002; 17: 3220-3223.
 52. **Mikkelsen AI.:** Morphology of in-vitro matured oocytes: impact on fertility potential and embryo quality. *Hum Reprod* 2001; 8: 1714-1718.
 53. **Xia P.:** Intracytoplasmic sperm injection: correlation of oocyte grade based on polar body, perivitelline space and cytoplasmic inclusions with fertilization rate and embryo quality. *Hum Reprod* 1997; 12: 1750-1755.
 54. **Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, et al.:** Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1999; 72: 240-244.
 55. **De Sutter P, Dozortsev D, Quian C, et al.:** Oocyte morphology does not correlate with fertilization rate and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; 11: 595-597.
 56. **Balaban B, Urman B, Sertac A, et al.:** Oocyte morphology does not affect fertilization rate, embryo quality and implantation rate after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13: 3431-3433.
 57. **Ebner T, Yaman C, Mosser M, et al.:** Prognostic value of first polar body morphology on fertilization rate and embryo quality in intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2000; 15: 427-430.
 58. **Van Blerkom J.:** Oocyte dysmorphism and aneuploidy in meiotically mature human oocytes after ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1992; 7: 379-390.
 59. **Wisanto A, et al.:** Obstetric outcome of 424 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1995; 10: 2713-2718.
 60. **Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng GJ, Wilcox LS.:** Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *New Engl J Med* 2002; 346: 731-737.
 61. **Pinborg A, Lidegaard O, Freiesleben NC, Andersen AN.:** Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005; 20: 2821-9.
 62. **Pharoah POD.:** A hypothesis for a aetiology of spastic cerebral palsy-the vanishing twin. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 292-296.
 63. **Brodtkorb E, Myhr G, Gimse R.:** Is monochorionic twinning a risk factor for focal cortical dysgenesis?. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 53-59.