

Reproducción Asistida

Riesgo de complicaciones en el I trimestre de embarazos únicos y gemelares FIV/ICSI

Risk of spontaneous abortion in first trimester in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI

Josefa Marcos, Irene Eleno, Pilar Matallín, Natalia Esteve, Aranzazu Saco

Unidad de Reproducción Asistida . Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario de Alicante. España.

Resumen

Objetivo: Determinar el riesgo de aborto espontáneo en pacientes sometidas a FIV/ICSI en función de: número de sacos; edad gestacional y presencia o no de actividad cardíaca fetal; y, edad materna. Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo. Ámbito: Unidad de Reproducción Asistida de Hospital General Universitario de Alicante. Pacientes: Revisamos 493 embarazos conseguidos mediante FIV/ICSI desde julio de 2003 hasta agosto de 2008. Intervención: Seguimiento con controles ecográficos cada 2 semanas hasta la semana 12 y posterior recogida de información sobre el resultado final del embarazo. Variables principales: Tasa de aborto. Resultados: El riesgo de aborto en embarazos únicos fue de 13.87%, que disminuyó hasta un 6.40% tras registrarse actividad cardíaca fetal positiva. La incidencia global de aborto espontáneo en gestaciones dobles fue de un 7.36% (un 2.10% perdieron un saco y el 5.26% perdieron los dos), y de un 2.10% tras objetivarse actividad cardíaca fetal positiva. La incidencia de pérdida por saco gestacional fue de un 6.32%. Conclusiones: Nuestros datos proporcionan una estimación de la probabilidad de pérdida fetal en función del período de la gestación en que nos encontremos, tanto para embarazos únicos como para dobles. Los embarazos dobles tras FIV/ICSI tienen un mejor potencial de supervivencia que los únicos.

Palabras clave: Aborto. FIV/ICSI. Saco gestacional.

Summary

Objective: To determine the risk of spontaneous first trimester abortion in IVF/ICSI pregnancies de-

Correspondencia: Dra. Pilar Matallín Evangelio
Unidad de Reproducción Asistida.
Hospital General Universitario de Alicante
C/ Pintor Baeza, nº 12.
CP 03010. Alicante
ire_eleno@yahoo.com

pending on: number of gestational sacs; gestacional age and positive heart activity; and, women age. Design and setting: Observational cohort study carried out at the Assisted Reproduction Unit of Hospital General Universitario de Alicante. Patients: We reviewed 493 clinical FIV/ICSI pregnancies with known outcome from July 2003 until August 2008. Intervention: Follow-up at 2-weekly intervals closely in our centre and have reliable information of the outcome of pregnancy. Main outcome measure: Rate of abortion. Results: The overall incidence of non-going singleton pregnancies was 13.87 %. Fetal death, after positive heart activity had been recorded, occurred in 6.40% of singleton pregnancies. The overall incidence of spontaneous abortion in twin pregnancies was 7.36 % (2.10 % vanishing twins and 5.26 % complet miscarriages). The incidence of miscarriage in the twin pregnancies per gestational sac was 6.32 %. Conclusions: Twin pregnancies after IVF/ICSI have a better potential for survival than singleton pregnancies.

Keywords: abortion. IVF/ICSI. Gestational sac.

INTRODUCCIÓN

El riesgo estimado de aborto en el I trimestre del embarazo oscila entre el 10 y 20% (1) o incluso mayor (2). La verdadera incidencia, sin embargo, no es fácil de estimar ya que muchos abortos se producen antes de que el embarazo sea detectable. Sin embargo, tras los tratamientos de infertilidad, y en concreto, tras técnicas de reproducción asistida, el diagnóstico de embarazo es muy precoz y las mujeres están sometidas a un estricto seguimiento del mismo.

No existen datos fiables que comparen la incidencia de abortos tras gestaciones espontáneas versus tras FIV/ICSI, pero se acepta que la incidencia es mayor tras FIV/ICSI (3,4). Una de las razones más importantes de esta mayor incidencia es la edad de las pacientes, que suele ser del orden de 3-5 años mayor que la de la población fértil en el momento del primer embarazo. De hecho, estudios acerca del riesgo de aborto espontáneo indican que la edad materna es un importante factor de riesgo (5). Así, en programas de donación de ovocitos se ha demostrado que el riesgo de aborto aumenta en función de la edad del ovocito, independientemente de la edad útero, encontrándose un mayor porcentaje de aneuploidías, al realizar técnicas de FISH, en ovocitos y embriones de mujeres mayores de 35 años, porcentaje que aumenta significativamente en aquellas que superan los 40 años (6, 7).

Se ha sugerido que la incidencia de abortos espontáneos es menor en embarazos dobles que en únicos. En 1945, Stoeckel (8) fue el primero que estudió este hecho. Landy y Keith (9) en 1998 estimaron que el 30% de gestaciones dobles terminaba en un único recién nacido vivo y menos del 10% finalizaba con la pérdida de los dos sacos. Además, existe poca información en la literatura científica acerca de la incidencia de pérdida fetal en relación con la edad gestacio-

nal y la presencia o no de actividad cardiaca fetal positiva (10-12).

Con la finalidad de aclarar estas cuestiones, planteamos el presente estudio cuyo objetivo fue determinar el riesgo de aborto espontáneo en pacientes sometidas a FIV/ICSI en función de: número de sacos; edad gestacional y presencia o no de actividad cardiaca fetal; y, edad materna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de las pacientes tratadas mediante FIV/ICSI en la Unidad de Reproducción del Hospital General Universitario de Alicante entre julio de 2003 y agosto de 2008. A todas las pacientes se les realizó microinyección espermática para la fecundación de sus ovocitos y transferencia embrionaria en día 2. Sólo estudiamos a aquellas pacientes que tuvieron un test de embarazo positivo a los 13 días de la punción ovocitaria, con seguimiento hasta la semana 12 de gestación y de las que pudo recogerse información acerca del resultado final del embarazo.

Definimos embarazo como la detección en suero materno de β -hCG (>5 UI/ml) 13 días después de la recuperación ovocitaria. Consideramos embarazo bioquímico al embarazo en el que no se llegó a visualizar saco gestacional intraútero y que se resolvió espontáneamente. El aborto espontáneo se definió como aquel en el que se desarrolló un huevo huero o en el que se produjo pérdida fetal o embrionaria antes de la semana 22 de gestación. La fecha del aborto se determinó cuando por ecografía transvaginal se diagnosticó el mismo, independientemente de la fecha en la que se realizó la evacuación uterina. Se consideró recién nacido viable a aquel cuyo parto se produjo después de la semana 24 de embarazo.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS 11.0 (Chicago, IL). Se utilizó el test t-Student para comparar las variables cuantitativas y el test Chi-Cuadrado para las cualitativas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Analizamos un total de 493 embarazos, de los cuales 89 fueron abortos bioquímicos (18,05%) y 17 embarazos ectópicos (3,45%). Un total de 387 fueron embarazos clínicos (78,50%), de los cuales 281 fueron únicos (72,61%), 95 dobles (24,55%) y 11 triples (2,84%). Sólo los embarazos clínicos, únicos y dobles, fueron estudiados.

Las causas de esterilidad y el número de embriones transferidos no fueron diferentes entre los dos grupos de estudio (únicos y dobles). (Tabla 1)

De los 281 embarazos únicos se perdieron 39, lo que corresponde a una tasa de aborto del 13,87%. Tras detectar actividad cardíaca por ecografía, la incidencia disminuyó al 6,40%; en la semana 9 fue del 6,76%, mientras que en la semana 12 se perdieron un 0,71% de los embarazos. (Tabla 2)

En cuanto a las gestaciones dobles, de 95 embarazos conseguidos, se perdieron un total de 7, lo que supone una tasa de aborto del 7,36%. Tras la detección de actividad cardíaca la incidencia fue del 4,21%. En la semana 9 fue del 2,10%, y del 1,05% en la semana 12. (Tabla 2). La incidencia de aborto en gestaciones dobles por saco gestacional fue de un 6,32%.

En la Figura 1 se muestra el riesgo de aborto espontáneo según la edad gestacional en embarazos únicos y dobles. El riesgo de aborto expresado por saco gestacional es mayor en los embarazos únicos frente a los dobles. Cuando este riesgo se expresa según la edad gestacional, estas diferencias sólo alcanzan la significación estadística por encima de la semana 9. Así mismo, se observa cómo este riesgo disminuye en ambos grupos tras detectarse actividad cardíaca fetal y a medida que avanza la edad gestacional.

En el grupo de gestaciones únicas la media de edad materna fue similar a la del grupo de gestaciones dobles ($33,5 \pm 3,3$ vs $32,8 \pm 3,0$ años respectivamente; $p=ns$). Para calcular la verdadera incidencia de abortos espontáneos, dividimos los embarazos en dos grupos en función de la edad materna. En un primer grupo estudiamos a las pacientes con edad menor o igual a 35 años, y en el segundo grupo, a las mayores de esa edad. Calculamos el riesgo de aborto para

cada grupo, y también en función del número de sacos (Tabla 2). La tasa de aborto espontáneo en 35 años fue menor que en las mayores de esa edad, aunque sólo alcanzó significación estadística en gestaciones únicas (10,63% vs. 20,43%). No fueron, sin em-

Tabla 1

Características generales de las pacientes.

	UNICOS	DOBLES	P
E DAD (años)	33,5 ± 3,3	32,8 ± 3,0	N. S.
CAUSA DE ESTERILIDAD			
F. Masculino	49%	47%	N. S.
F. Femenino	12%	13%	N. S.
F. Mixto	18%	19%	N. S.
Causa desconocida	8%	9%	N. S.
Fallo IAC	12%	13%	N. S.
Nº Embriones transferidos	2,66 ± 0,6	2,73 ± 0,5	N. S.

Tabla 2

Riesgo de aborto espontáneo según la edad gestacional (comparando gestaciones únicas y dobles).

	ÚNICAS	DOBLES	p
RIESGO ABORTO	13,87%	7,36%	< 0,05
Tras FCF	6,40%	4,21%	N. S.
>9 sem	6,76%	2,10%	< 0,05
>12 sem	0,71%	1,05%	N. S.

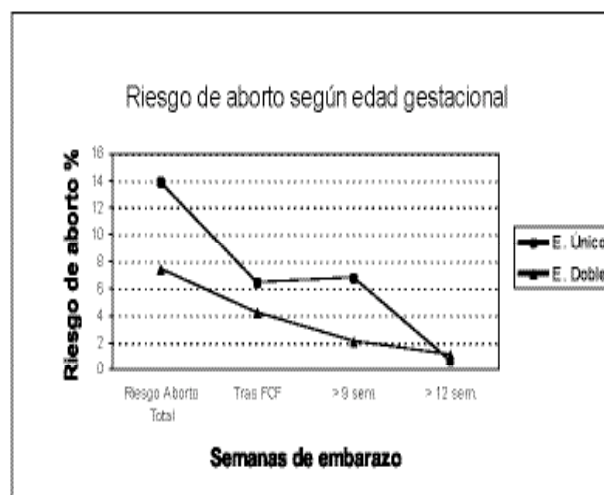


Figura 1

Riesgo de aborto espontáneo según la edad gestacional (comparando gestaciones únicas y dobles).

bargo, estadísticamente significativos el resto de resultados comparados. (Tabla 3).

Tabla 3

Riesgo de aborto espontáneo por número de sacos y edad materna.

EDAD	ÚNICAS	DOBLES	p
≤ 35 años	10,63%	6,09%	N. S.
> 35 años	20,43%	15,38%	N. S.
p	< 0,05	N. S.	

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran una reducción del riesgo de aborto tanto en embarazos únicos como dobles a medida que avanza la edad gestacional, siendo significativamente menor la incidencia de aborto en las gestaciones dobles. Por otro lado, destaca también la mayor tasa de aborto que se registra en las pacientes a medida que aumenta la edad materna.

La reproducción humana es un proceso altamente ineficiente si tenemos en cuenta la alta tasa de pérdidas fetales. Se han sugerido a lo largo de la historia numerosas causas que explicasen este hecho.

De acuerdo con los datos publicados en la literatura científica hasta la fecha, el riesgo de aborto espontáneo parece ser mayor en las gestaciones conseguidas mediante técnicas de reproducción asistida que en las espontáneas. Aunque, esto es debido probablemente a la detección precoz de embarazo en las primeras y a la mayor edad materna de estas pacientes en general. Aunque los datos absolutos obtenidos en nuestro estudio no deben ser extrapolados a las gestaciones espontáneas, sí podríamos orientarnos del riesgo relativo de aborto en relación con la detección de actividad cardíaca fetal y la edad gestacional que aparece en la población de embarazos espontáneos.

Algunos autores consultados en la literatura hallaron un aumento del riesgo de aborto en relación con el aumento de la edad materna (5, 6, 7, 13). Este hecho se ha confirmado también en nuestro estudio, aunque únicamente con significación estadística para los embarazos únicos, debido posiblemente al bajo tamaño muestral de embarazos dobles de que disponemos actualmente en nuestra Unidad.

Según este estudio, la supervivencia de embarazos dobles es mayor que la observada en embarazos únicos ($p < 0,05$). Es decir, se registra una tasa de aborto de casi el doble en estos últimos; tendencia, que corroboran los estudios recientemente publicados al respecto (1). Es importante señalar que este hallazgo es

independiente de la edad materna; así, tanto en mujeres mayores de 35 años como en las menores o iguales a esta edad, la tasa de pérdida temprana de embarazo sigue siendo mayor en el grupo de gestaciones únicas.

La incidencia de embarazos múltiples tras FIV-ICSI no sigue una curva de probabilidad binomial. Así, la tasa de embarazos dobles suele ser mayor que la esperada por probabilidad estadística. Esto significa que los embriones no se implantan de manera independiente unos de otros; hecho que se demuestra también con la transferencia de embriones únicos. A este respecto se han propuesto varias hipótesis. Así, se han publicado diversos modelos matemáticos que explicarían el mayor potencial de supervivencia por saco gestacional en los embarazos dobles, según los cuales, la implantación de cada embrión por separado facilitaría la de los siguientes (14). Otros estudios barajan la hipótesis de una mayor producción de β -hCG y progesterona en los embarazos dobles (debido a una mayor masa placentaria), con lo cual, el soporte hormonal en estadios precoces del embarazo es mayor en el caso de los dobles (15).

El hallazgo en los estudios publicados de que las tasas de pérdida por saco gestacional en los embarazos dobles es menor que en los únicos, sugiere que los embriones de los embarazos dobles tienen un mejor potencial intrínseco que los de embarazos únicos.

En conclusión, en nuestro estudio, podemos llegar a afirmar que la tasa de abortos en embarazos conseguidos por FIV-ICSI es mayor en los únicos que en los dobles en todos los rangos de edad. También es conveniente remarcar que la probabilidad de pérdida fetal tanto en dobles como en únicos decrece con el paso de las semanas de gestación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Tummers P, De Sutter P, Dhont M.:** Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF-ICSI. *Human Reprod* 2003; 18: 1720-1723.
2. **Glujovsky M, Mousa I, Shamonki M. D, Bergh M. D.:** Embryonic synergism may reduce pregnancy loss: a multivariate regression analysis. *Fertil Steril* 2007; 87: 509-514.
3. **Ezra Y, Schender J.:** Abortion rate in assisted reproduction- true increase?. *Early pregnancy* 1995; 1: 171-175.
4. **Simon C, Landeras J, Zuzuarregui J, Martín J, Remohí J, Pellicer A.:** Early pregnancy losses in vitro fertilization and oocyte donation. *Fertil Steril* 1999; 72: 1061-1065.

5. **Andersen N, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M.:** Maternal age and fetal loss. Population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-1712.
6. **Abdalla H.I, Burton G, Kirkland A, Jonhson M.R, Leonard T, Brooks A.A, Studd J.W.:** Age, pregnancy and miscarriage: uterine versus ovarian factors. *Human Reprod* 1993; 8: 1512-1517.
7. **Fretts R. C, Schmittiel J. M. A, McLean F. H, Usher R. H, Goldman M. B.:** Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Eng J Med* 1995; 333: 953-957.
8. **Stoekel W.:** *Lehbuch der Geburtshilfe*. 1998. Gustav Fischer, Jena.
9. **Landy H.J, Keith L.G.:** The vanishing twins: a review. *Human Reprod* 1998; 4: 177-183.
10. **Hill L.M, Guzick D, Fries J, Hixson J.:** Fetal loss rate after ultrasonically documented cardiac activity activity between 6 and 14 weeks menstrual age. *J. Clin. Ultrasound* 1991;19: 221-223.
11. **Frates M.C, Benson C.B, Doubilet P.M.:** Pregnancy outcome after a first trimester sonogram demonstrating fetal cardiac activity. *J. Clin. Ultrasound* 1993; 12: 383-386.
12. **Goldstein S.R.:** Embrionic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 294-297.
13. **Munné S, Alikani M, Tomkin G.:** Embryo morphology, developmental rates and maternal age are correlated with cromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995; 64: 382-391.
14. **Mat orras R, Mat orras F, Mendoza R, Rodríguez M, Remohí J.:** The implantation of every embryo facilitates the chances of the remaining embryos to implant in an IVF programme: a mathematical model to predict pregnancy and multiple pregnancy rates. *Human Reprod* 2005; 20: 2923-2931.
15. **La Sala G.B, Nucera G, Gallinelli A, Nicoli A, Villani M.T, Blickstein I.:** Lower embryonic loss rates among twin gestations following assisted reproduction. *J Assist Rep rod Genet* 2005; 22: 181-184.