

Tasa de aborto y embarazo múltiple: Aspectos clínicos y de laboratorio

Miscarriage rate and multiple pregnancy: clinical and laboratory aspects

Belén Rabelo, Ana Clavero, M^a Carmen Gonzalvo, Sandra Zamora, José Antonio Aguado, Juan Fontes, Rocío López-Jurado, Irene Molina, Jose Antonio Castilla

Unidad de Reproducción. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Resumen

Objetivo: *Diversos estudios han observado una menor tasa de aborto durante el primer trimestre de gestación en embarazos múltiples que en embarazos simples obtenidos mediante técnicas de reproducción asistida. Sin embargo, existe controversia acerca de las posibles causas de esta disminución. El objetivo de este estudio fue analizar la influencia en las tasas de aborto de variables como la edad de las pacientes, la calidad embrionaria, las causas de esterilidad, el protocolo de estimulación, los días de estimulación, las unidades de FSH administradas y el número de embriones transferidos.*

Diseño del estudio: *se realizó un análisis retrospectivo de la evolución de 455 pacientes embarazadas tras técnicas de FIV/ICSI entre el 1 de enero del 2004 y el 31 de diciembre del 2007, las cuales fueron divididas en dos grupos (349 mujeres con gestación única y 106 con gestación múltiple). Se realizó control ecográfico hasta las 12 semanas gestacionales analizando la tasa de aborto en cada grupo y se revisaron los datos referentes a la calidad embrionaria, el protocolo de estimulación, el número de embriones transferidos, etc.*

Resultados: *La tasa de aborto en mujeres con gestación única fue de un 20,34%, mientras que en mujeres con embarazos múltiples fue de un 5,68%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Considerando la calidad embrionaria, la tasa de aborto fue mayor en las transferencias embrionarias de mala calidad (27,5%) que en las de calidad intermedia (15,63%) o de buena calidad (15,67%), aunque no encontramos diferencias significativas.*

Conclusión: *Nuestros datos, aunque no alcanzan la significación estadística, apoyarían la teoría de que el mejor pronóstico reproductivo en embarazos múltiples se debe a que los embriones que producen estos embarazos son de una mejor calidad. Sería necesario realizar nuevos estudios que aporten claridad a la etiología de la relación entre multiplicidad y pérdida gestacional.*

Palabras clave: aborto, calidad embrionaria, sinergismo embrionario, embarazo múltiple.

Correspondencia: Dra. Ana Clavero Gilabert.
Unidad de Reproducción.
1^a planta Consultas externas
H. Maternal. Hospital Universitario
Virgen de las Nieves.
Granada. 18014.
ana.clavero.sspa@juntadeandalucia.es

Summary

Objective: Various studies have observed a lower rate of early pregnancy loss in multiple pregnancies than in singleton pregnancies following assisted reproductive techniques. However, the possible causes of this phenomena is a controversial topic. The objective of the present study was to analyze the influence in early pregnancy loss rates of variables like maternal age, embryo quality, aetiological factors of subfertility, treatment protocol, duration of stimulation, FSH units administered, number of embryos transfereed, etc. Study design: Retrospective data analysis of the outcome of 455 pregnancies after IVF/ICSI treatment from January 2004 until December 2007. They were divided in two groups (349 with singleton pregnancy and 106 patients with multiple pregnancy). We carried out transvaginal ultrasonographic monitoring until 12 weeks of gestation in order to analyze the pregnancy loss rates, and we revised the data referring to embryo quality, treatment protocol, number of embryos transfereed, etc. Results: The incidence of miscarriage in singleton pregnancies was 20,34%, whereas in multiple pregnancies was 5,68%. Considering the embryo quality, the rate of abortion was greater in pregnancies after transfer of low-quality embryos (27,5%) than in those after transfer of intermediate-quality embryos (15,63%) or top-quality embryos (15,67%), although we do not find statistically significant association. Conclusions: Although we can not find statistically significant association, our data support the theory about a better reproductive prognosis in multiple pregnancies due to a better cohort of embryos being the cause of this type of pregnancies. It is necessary to carry out more studies which highlight the etiology of the association between multiple pregnancy and pregnancy loss.

Key words: pregnancy loss, embryo quality, embryo synergism, multiple pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de las técnicas de reproducción asistida (TRA) es maximizar las posibilidades de embarazo viable en las parejas estériles. Aunque la tasa de embarazo en estas parejas se ha incrementado en los últimos 20 años, el aborto temprano en embarazos obtenidos mediante TRA dificulta la eficacia de este tratamiento. En los embarazos conseguidos mediante métodos naturales, el aborto espontáneo es frecuente, siendo alrededor de un 10% (1,2). Sin embargo, los informes de los registros de actividad de los centros de reproducción asistida en España muestran una alta incidencia de aborto espontáneo entre los embarazos obtenidos mediante TRA, siendo la media española del informe correspondiente a 2006 de un 16.3% en ICSI y de un 16.6% en FIV (3).

Aunque según estos datos el riesgo de aborto espontáneo parece ser mayor en embarazos obtenidos por TRA que en la población general, esta comparación puede ser errónea. Los embarazos resultantes de TRA son muy vigilados por la pareja y rápidamente se comunica al centro si se ha producido un aborto espontáneo, mientras que en las concepciones naturales los abortos tempranos son difíciles de percibir y muchas veces pasan desapercibidos. También hay que tener en cuenta que las mujeres que reciben tratamiento con TRA son un grupo de la población con

ciertas características que pueden predisponer a un riesgo de aborto espontáneo incrementado, como por ejemplo, tener una mayor edad o haber experimentado algún aborto previo (4,5,6,2).

Existen numerosos estudios acerca de las posibles causas de aborto en TRA, así como de factores de buen pronóstico. En este sentido, Tummers (7) demostró una incidencia significativamente menor de aborto en embarazos múltiples, siendo el riesgo de aborto en embarazos únicos de 21,8% y de embarazos gemelares de 5,1%. Este estudio sugiere la existencia de una sinergia embrionaria que reduciría las posibilidades de aborto.

Dado que las mujeres que consiguieron embarazo mediante TRA constituyen un grupo de estudio ideal en este campo gracias al riguroso control al que son sometidas, nos planteamos analizar las posibles variables influyentes en las menores tasas de aborto observadas en gestaciones múltiples. Para ello, analizamos la tasa de abortos espontáneos en gestaciones únicas y múltiples en mujeres sometidas a ciclos de FIV/ICSI en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, así como la influencia en dichas tasas de variables como la edad de las pacientes, la calidad embrionaria, las causas de esterilidad, el protocolo de estimulación, los días de estimulación, las unidades de FSH administradas y el número de embriones transféridos.

MATERIAL Y MÉTODO

Para este estudio se ha realizado un análisis retrospectivo usando la base de datos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Comprende a 455 mujeres embarazadas tras técnicas de FIV/ICSI desde el 01/01/2004 al 31/12/2007, con uno o más sacos gestacionales documentados por ecografía. Quedan excluidos del estudio los embarazos ectópicos, los obtenidos por criotransferencia u ovodonación, los embarazos múltiples con síndrome del embrión evanescente y los embarazos en los que no se observó embrión en el saco gestacional. Así mismo se excluyeron del estudio a aquellas mujeres que hubieran sufrido más de un aborto previo.

Tanto a las pacientes incluidas en el estudio como a sus parejas se les realizó una anamnesis completa y un estudio básico de esterilidad consistente en: ecografía transvaginal, determinaciones hormonales y seminogramas.

Se establecieron ocho diagnósticos principales de esterilidad en función de los hallazgos encontrados: endometriosis, esterilidad sin causa aparente (ESCA), factor masculino, factor endocrino-ovárico, factor tubárico, factor infeccioso, causa mixta y otras causas.

La estimulación ovárica se realizó mediante diferentes protocolos, individualizando en cada caso en función de la edad de la paciente, de los niveles basales de FSH en el tercer día del ciclo y de la respuesta previa en caso de conocerla.

En los protocolos de análogo largo los fármacos utilizados fueron: acetato de leuprolide (Procrin®), Abbott, Madrid), acetato de triptorelina (Decapeptyl, Ipsen, Barcelona) o nafarelina (Synarel®), 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. Cuando la ecografía transvaginal mostró un endometrio lineal y frenación ovárica se inició el tratamiento con gonadotropinas (Puregón®), Schering-Plough, New Jersey; Gonal-F, Merck-Serono, Darmstadt) y se evaluó el desarrollo folicular mediante ecografía transvaginal. Cuando al menos 3 de los folículos en desarrollo presentaron un diámetro de 18 o más milímetros se administró una dosis única de 6500 UI de hCG (Ovitrelle®), Merck-Serono, Darmstadt) para inducir la maduración final del ovocito.

En los protocolos con antagonistas de GnRH la estimulación ovárica se inició con gonadotropinas en día 2 o 3 del ciclo menstrual. Cuando se observaron uno o más folículos dominantes de 14 mm de diámetro se inició la administración del antagonista (Ce-

trorelix®), Merck-Serono, Darmstadt; Ganirelix®), Schering-Plough, New Jersey), que se mantuvo hasta el día de la administración de hCG.

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. Los ovocitos en metafase II fueron microinyectados mediante la técnica de ICSI, de acuerdo con los procedimientos habituales del centro.

Los embriones obtenidos se valoraron mediante la clasificación de Veeck (8), la cual gradúa los embriones en 5 tipos según el tamaño, disposición y multinucleación de las blastómeras y la presencia o no de fragmentación.

En nuestro estudio hemos considerado transferencia de buena calidad aquella que contaba con todos los embriones sin fragmentación, no mostraba multinucleación, las blastómeras eran simétricas y contaban con al menos cuatro blastómeras en día 2, o bien, con al menos ocho blastómeras en día 3; consideramos transferencia de calidad intermedia cuando al menos un embrión era de buena calidad y, por último, transferencia de mala calidad cuando ningún embrión transferido pertenecía al grupo definido anteriormente como de buena calidad.

Quince días después de la transferencia embrionaria se realizó una determinación de β hCG urinaria, confirmando embarazo. Las pacientes con test positivo fueron citadas para hacer un seguimiento mediante ecografía vaginal a las 7 y 12 semanas de gestación. 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 de otros sacos. Un embarazo clínico fue definido como un test de embarazo positivo seguido por la detección de saco embrionario con actividad cardíaca fetal a las 7 semanas de gestación. Un embarazo evolutivo fue definido como un embarazo intrauterino con actividad cardíaca a las 12 semanas de gestación. El aborto espontáneo se definió como embarazo intrauterino con actividad cardíaca fetal a las 7 semanas de gestación con muerte fetal posterior.

Las 455 pacientes fueron divididas en dos grupos:

– Grupo de embarazo simple, que incluía las gestaciones en las que se visualizaba un saco embrionario, formado por 349 pacientes.

– Grupo de embarazo múltiple, donde se incluyeron 106 gestantes en las que se observaron más de un saco embrionario con latido cardíaco en la ecografía.

En todas ellas se valoraron todos los datos relativos a la causa de esterilidad, protocolo de estimulación, días de estimulación, unidades de FSH, edad media de la paciente, calidad embrionaria, número medio de embriones transferidos y tasa de aborto.

RESULTADOS

De las 455 pacientes incluidas en este estudio, se detectó gestación única en 349 mujeres (76.70%), gemelar en 88 mujeres (19.34%), embarazo de trillizos en 15 pacientes (3.30%) y de cuatrillizos en 3 pacientes (0.66%). De estas pacientes, se produjo aborto en un 20.34% de aquellas que presentaban gestación única y en un 5.68% de las que se detectó embarazo gemelar, encontrándose diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1, Figura 1).

Tabla 1.

Tasa de abortos según el número de sacos observados en la ecografía.

Nº sacos	Nº mujeres gestantes	Nº abortos	Tasa aborto
1	349	71	20,34 %
2	88	5	5,68 %
3	15	0	0 %
4	3	0	0 %

p<0.05

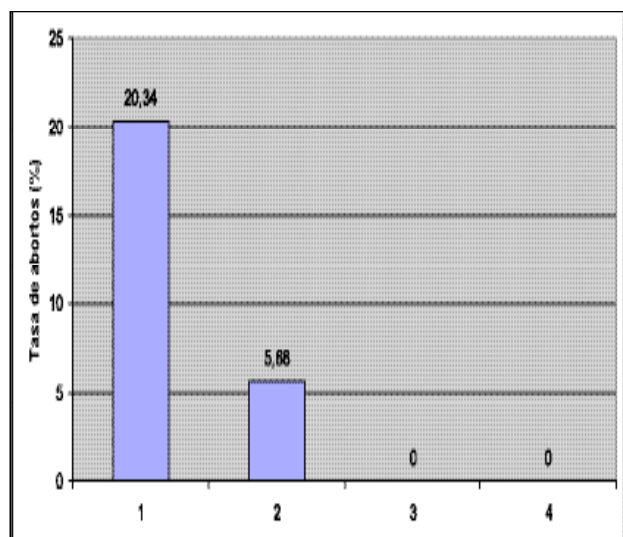


Figura 1

Tasa de abortos según el número de sacos visualizados por ecografía

Cuando analizamos la relación entre las causas de esterilidad y la abortabilidad de las pacientes, diferenciando entre gestaciones únicas y múltiples, observamos que la principal causa de esterilidad entre las pacientes es el factor masculino (55.16%), seguido de ESCA (21.32%) y de la esterilidad de causa mixta (6.81%). Analizando las ocho categorías de causa de esterilidad no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos de estudio (Tabla 2).

En lo que respecta al protocolo de estimulación aplicado a cada una de las pacientes, así como al valor medio de los días de estimulación y el número medio de unidades de FSH administradas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos (Tablas 3 y 4).

Si analizamos los datos referentes a la edad de las pacientes, no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de aborto, pero sí una tendencia a que la edad media de las mujeres sea mayor en las mujeres que sufren aborto, con una p=0.09 (Tabla 5). A la vista de estos resultados, quisimos ampliar nuestro trabajo dividiendo a las pacientes en dos grupos de estudio en función de si son <35 años o ≥ 35 años y los resultados no fueron estadísticamente significativos (Tabla 6).

Al estudiar la calidad de los embriones transferidos, observamos que en la mayoría de las transferencias embrionarias realizadas en nuestro centro los embriones son de buena calidad (70.1%) (Tabla 7). Por otro lado, la tasa de aborto era mayor en las transferencias embrionarias de mala calidad (27.5%), aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas con las tasas de aborto observadas en las transferencias embrionarias de calidad intermedia (15.63%) y buena calidad (15.67%) (Figura 2).

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios demuestran una tasa de aborto espontáneo del 10-15%. Sin embargo, ese valor se puede incrementar si consideramos el elevado número de embarazos bioquímicos que no son detectados en las 2-4 semanas después de la concepción (9). En un estudio clásico de Wilcox et al. (10), 221 mujeres fueron estudiadas durante un total de 707 ciclos menstruales. Se lograron un total de 198 embarazos, de los cuales 43 (22%) se perdieron antes de la menstruación, y otros 20 (10%) fueron abortos reconocidos clínicamente. La tasa total de aborto, incluyendo los abortos espontáneos reconocidos clínicamente fue de 31%.

Tabla 2
Abortabilidad y multiplicidad según las causas de esterilidad.

	GESTACIÓN ÚNICA		GESTACIÓN MÚLTIPLE	
	Embarazo evolutivo (n=278)	Aborto (n=71)	Embarazo evolutivo (n=101)	Aborto (n=5)
Endometriosis	9 (3,24%)	4 (5,63%)	3 (2,97%)	0
ESCA	62 (22,30%)	14 (19,71%)	21 (20,79%)	0
F. Masculino	153 (55,03%)	39 (54,93%)	56 (55,45%)	3 (60,00%)
F. Endocrino-Ovárico	10 (3,60%)	3 (4,23%)	2 (1,98%)	1 (20,00%)
F. Tubárico	14 (5,04%)	3 (4,23%)	5 (4,95%)	0
Infecioso	5 (1,80%)	1 (1,41%)	1 (0,99%)	0
Mixta	18 (6,47%)	6 (8,45%)	7 (6,93%)	0
Otras causas	7 (2,52%)	1 (1,41%)	6 (5,94%)	1 (20%)
NS				

Tabla 3
Abortabilidad y multiplicidad según el protocolo de estimulación utilizado

	GESTACIÓN ÚNICA		GESTACIÓN MÚLTIPLE	
	Embarazo evolutivo (n=278)	Aborto (n=71)	Embarazo evolutivo (n=101)	Aborto (n=5)
Análogo largo	204 (73,38%)	49 (69,01%)	75 (74,26%)	4 (80,00%)
Antagonistas	51 (18,34%)	10 (14,08%)	14 (13,86%)	1 (20,00%)
Otros	23 (8,27%)	12 (16,90%)	12 (11,88%)	0
NS				

Tabla 4
Abortabilidad y multiplicidad según los días de estimulación y las UI de FSH

	GESTACIÓN ÚNICA		GESTACIÓN MÚLTIPLE	
	Embarazo evolutivo (n=278)	Aborto (n=71)	Embarazo evolutivo (101)	Aborto (n=5)
Media de los días de estimulación	10,53±1,96	10,27±2,32	10,24±1,70	9,80±1,09
Media de las unidades de FSH	2548,05±1544,04	2327,94±1087,93	2076,93±823,83	1635,00±713,78
NS				

Tabla 5*Edad media de las mujeres según el número de sacos y la abortabilidad*

	GESTACIÓN ÚNICA	GESTACIÓN MÚLTIPLE
Embarazo evolutivo	32,71±3,63 (n=275)	31,92±3,69 (n=101)
Aborto	33,53±3,68 (n=71)	32,40±2,19 (n=5)
NS (p=0,09)		

Tabla 6*Abortabilidad y multiplicidad según la edad de las mujeres*

	GESTACIÓN ÚNICA		GESTACIÓN MÚLTIPLE	
	Embarazo evolutivo (n=275)	Aborto (n=71)	Embarazo evolutivo (n=101)	Aborto (n=5)
Edad <35	184 (81,42%)	42 (18,58%)	73 (94,81%)	4 (5,19%)
Edad ≥ 35	91 (75,83%)	29 (24,17%)	28 (96,55%)	1 (3,45%)
NS				

Tabla 7*Abortabilidad y multiplicidad según la calidad embrionaria y el número de embriones transferidos*

	GESTACIÓN ÚNICA		GESTACIÓN MÚLTIPLE	
	Embarazo evolutivo (n=275)	Aborto (n=71)	Embarazo evolutivo (n=101)	Aborto (n=5)
Calidad buena	195 (70,14%)	47 (66,20%)	74 (73,27%)	3 (60%)
Calidad intermedia	60 (21,58%)	14 (19,72%)	21 (20,79%)	1 (20%)
Calidad mala	23 (8,27%)	10 (14,08%)	6 (5,94%)	1 (20%)
Nº medio de embriones transferidos	2,41±0,77	2,41±0,55	2,61±0,53	2,50±0,58
NS				

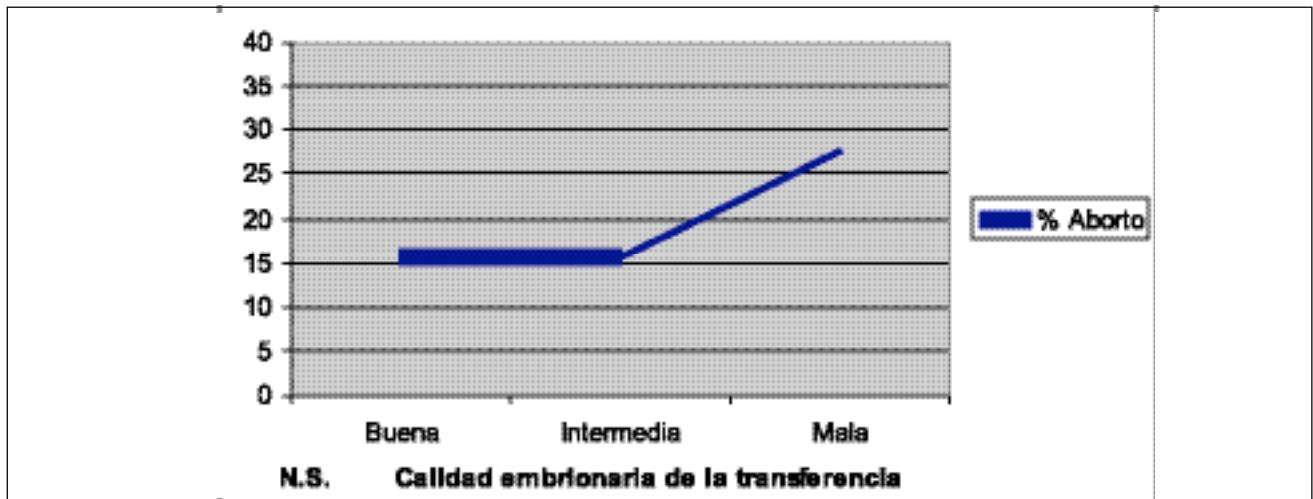


Figura 2

Tasa de aborto según la calidad embrionaria de la transferencia

Diversos autores han publicado unas tasas de aborto mayores en los embarazos conseguidos mediante TRA (11, 12). Sin embargo, esta observación puede ser debida a una detección más precoz del embarazo, así como a peores factores pronósticos en la población estéril, como puede ser la edad de las pacientes, la cual es de media 3-5 años mayor que la edad de la población fértil. Estudios sobre el riesgo de aborto espontáneo indican que la edad materna es un factor de riesgo importante (1), ya que el riesgo de aneuploidías en ovocitos humanos incrementa con la edad, aumentando en mujeres mayores de 35 años y sobre todo en mujeres mayores de 40 años (4, 13). En cualquier caso, las elevadas tasas de aborto limitan la eficacia de dichas técnicas, por lo que el estudio de los mecanismos por los que se producen es de vital importancia en TRA.

Recientemente se han publicado estudios que relacionan las tasas de aborto con el número de sacos observados por ecografía (14, 7, 15, 16). En concreto, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre gestaciones únicas y gemelares, siendo del 21.1% y 11.1%, respectivamente en el estudio realizado por Tummers et al.(7).

La Sala et al. (2005) mostraron una baja tasa de pérdida fetal espontánea en gestaciones gemelares (11.6%) frente a las simples (24.6%) en mujeres que recibían embriones de buena calidad. También estudios recientes (14) muestran una tasa de aborto en gestaciones únicas del 13.87%, frente al 7.36% en las gestaciones dobles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Estos resultados coinciden con los obtenidos en el presente estudio. Encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la tasa de aborto, siendo ésta de un 20.34% en gestaciones únicas y de un 5.68% en gestaciones gemelares, no habiendo ningún caso de aborto en los embarazos de más de 2 sacos.

Se desconocen los posibles mecanismos que llevan a que los embarazos múltiples tengan un menor riesgo de aborto. Torsky et al. (17) se plantearon la posibilidad de que en un embarazo múltiple un embrión aumentara la capacidad de implantación de otro. Usaron un modelo matemático y calcularon la probabilidad de implantación embrionaria, encontrando que era ligeramente mayor que la tasa de embarazo múltiple, por lo que sugirieron que el sinergismo embrionario podía ser la causa de esta diferencia. Así mismo, Matorras et al. (18) obtuvieron datos similares que sugerían que el sinergismo embrionario podía influir en la implantación. Para ello elaboraron cuatro modelos matemáticos, de los cuales el modelo colaborativo fue el que reprodujo con mayor exactitud las tasas de embarazo y de gestación múltiple, encontrándose que la probabilidad de implantación de cada embrión se incrementa en un 22% por cada embrión implantado previamente.

Por otro lado, dado que la interacción que se establece entre el embrión y el endometrio tras la implantación hace que se activen una serie de moléculas específicas del endometrio que optimizan el ambiente uterino para la implantación (19), según el modelo colaborativo, en la implantación doble el ambiente

sería optimizado no sólo para la implantación de otro u otros embriones, sino también para aumentar la supervivencia de éstos. Además, la formación de varias placentas produce más hCG y progesterona que una sola placenta. Debido a la alta producción de progesterona en embarazos múltiples, se crea un mayor soporte hormonal del entorno uterino (20,21). Por lo tanto, según estas teorías, en el embarazo múltiple el entorno uterino sería más óptimo para la continuación del embarazo, siendo el potencial genético del embrión el único determinante para el aborto.

Sin embargo, no todos los autores apoyan la existencia de un sinergismo entre los embriones implantados. Existen evidencias de que la buena calidad morfológica del embrión es el factor que determina el embarazo y la tasa de implantación múltiple (22, 23). Por ello, se ha sugerido que en casos de doble implantación la continuación del embarazo es más común porque los embriones fueron seleccionados de una cohorte de embriones mejores (7). Sin embargo, estos estudios no demuestran si la calidad morfológica del embrión es esencial para mantener el embarazo.

Algunos autores encuentran una relación de la tasa de aborto en embarazos simples y múltiples con la calidad embrionaria, de manera que la tasa de aborto en embarazos simples era significativamente mayor que en embarazos gemelares pero sólo cuando la calidad de los embriones transferidos era buena, no encontrándose diferencias significativas en el caso de embriones de calidad intermedia (16). En nuestro estudio la tasa de aborto es mayor en las transferencias embrionarias de mala calidad (27.5%), siendo de 15.63% en las transferencias de calidad intermedia y de 15.67% en las de buena calidad, aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Por lo tanto, encontramos una cierta tendencia a que aumente la tasa de aborto al disminuir la calidad embrionaria, aunque nuestro tamaño muestral no permite demostrar significación estadística.

Al estudiar la edad de las pacientes, vemos que no hay diferencias estadísticamente significativas en la tasa de aborto según la edad (Tabla 6), sin embargo, encontramos una cierta tendencia a que el porcentaje de aborto sea mayor según aumenta la edad de las pacientes. Hay muchos estudios que aceptan que la edad tiene una importante influencia sobre las tasas de embarazo y de aborto. Glujovsky et al. (24) encontraron que la edad es un predictor de la reducción embrionaria espontánea. Tummers et al. (7) publicaron resultados similares en lo que respecta a la edad y al aborto en embarazos múltiples. Sin embargo, pensamos que el no encontrar diferencias significativas en nuestro estudio puede deberse a la limitación existen-

te en nuestro medio de no realizar ciclos de RA a pacientes con una edad de 40 años o superior, lo que limita que se haga evidente el efecto negativo de la edad en la probabilidad de aborto.

De igual forma, al estudiar el resto de variables tales como la causa de esterilidad, protocolo de estimulación utilizado, días de estimulación y unidades de FSH, no encontramos diferencias significativas respecto a la tasa de aborto en nuestro grupo de estudio.

En resumen, nuestros resultados demuestran una menor incidencia de aborto espontáneo en embarazos múltiples frente a embarazos únicos obtenidos mediante TRA. Según algunos autores, el mejor pronóstico reproductivo de los embarazos múltiples podría deberse a la existencia de sinergismo embrionario, aunque nuestros datos muestran un mayor riesgo de aborto en aquellas transferencias embrionarias cuya calidad fue mala. Estos datos, aunque no alcanzan la significación estadística, apoyarían la teoría de que el mejor pronóstico reproductivo en embarazos múltiples se debe a que los embriones que producen estos embarazos son de una mejor calidad. Sería necesario realizar nuevos estudios que aporten claridad a la etiología de la relación entre multiplicidad y pérdida gestacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Andersen N, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M.:** Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br Med J.* 2000; 320:1708-1712.
2. **De La Rochebrochard E, Thonneau P.:** Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod.* 2002; 17:1649-1656.
3. **Cabello Y, Gómez JL, Castilla JA, Marqueta J, Hernández J, Coroleu B.:** *Rev Iber Fert.* 2009; 26 Supl 2:13-36.
4. **Abdalla HI, Burton G, Kirkland A, Johnson MR, Leonard T, Brooks AA, Studd JW.:** Pregnancy: Age, pregnancy and miscarriage: uterine versus ovarian factors. *Hum Reprod.* 1993; 8:1512-1517.
5. **Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ.:** Bias in retrospective studies of spontaneous abortion based on the outcome of the most recent pregnancy. *Ann NY Acad Sci.* 1994; 709:280-286.
6. **Gray RH, Simpson JL, Kambic RT, Queenan JT, Mena P, Perez A, Barbato M.:** Timing of conception and the risk of spontaneous abortion among pregnancies occurring during the use of natural family planning. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:1567-1572.

7. **Tummers P, De Sutter P, Dhont M.:** Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. *Hum Reprod.* 2003; 18:1720-1723.
8. **Veeck LL.:** Typical morphology of the human oocyte and conceptus. In atlas of human oocyte an early conceptus, Vol. 2. Williams and Wilkins, Maryland, pp. 1-13.
9. **Petrozza J, Malanga G, O'Brien B.:** Early pregnancy loss [monografía en internet]. Tufos (Massachusetts). E-Medicine; 2006 [acceso 10 de septiembre de 2009]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic3241.htm>
10. **Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al.:** Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988; 319:189-194.
11. **Ezra, Y, Schenker, J.:** Abortion rate in assisted reproduction-true increase? *Early Pregnancy.* 1995; 1:171-175.
12. **Simon C, Landeras J, Zuzuarregui J, Martin J, Remohi J, Pellice A.:** Early pregnancy losses in in vitro fertilization and oocyte donation. *Fertil Steril.* 1999; 72:1061-1065.
13. **Fretts RC, Schmittiel JMA, McLean FH, Usher RH, Goldman MB.:** Increased maternal age and the risk of fetal death. *New Engl J Med.* 1995; 333:953-957.
14. **Marcos J, Eleno I, Matallín P, Esteve N, Saco A.:** Riesgo de complicaciones en el I trimestre de embarazos únicos y gemelares FIV/ICSI. *Revi Iber Fert.* 2009; 26:85-89.
15. **Ulug U, Jozwial EA, Mesut A, Berksoy MM, Bahceci M.:** Survival rates during the first trimester of multiple gestations achieved by ICSI: a report of 1148 consecutive multiples. *Hum Reprod.* 2004; 19:360-364.
16. **La Sala GB, Nucera G, Gallinelli A, Nicoli A, Villani MT, Blickstein I.:** Spontaneous embryonic loss following in vitro fertilization: incidence and effect on outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:741-746.
17. **Torsky SP, Amato P, Cisneros PL, Sangi-Haghpeykar H, Trukhacheva EV, Carson SA.:** Algorithm to predict assisted reproductive technology pregnancy outcome reveals minimal embryo synergy. *Fertil Steril.* 2005; 83:782-784.
18. **Matorras R, Matorras F, Mendoza R, Rodriguez M, Remohi J, Rodriguez-Escudero FJ, et al.:** 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. *Hum Reprod.* 2005; 20:2923-2931.
19. **Hoozemans DA, Schats R, Lambalk CB, Homburg R, Hompes PG.:** Human embryo implantation: current knowledge and clinical implications in assisted reproductive technology. *Reprod Biomed Online.* 2004; 9:692-715.
20. **La Sala G, Nicoli A, Vilani LT, Gallinelli A, Nucera G, Blickstein I.:** Spontaneous embryonic loss rates in twin and singleton pregnancies after transfer of top-versus intermediate-quality embryos. *Fertil Steril.* 2005; 84:1602-1605.
21. **La Sala GB, Nucera G, Gallinelli A, Nicoli A, Villani MT, Blickstein I.:** Lower embryonic loss rates among twin gestations following assisted reproduction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 22:181-184.
22. **Thurin A, Hardarson T, Hausken J, Jablonowska B, Lundin K, Pinborg A, Bergh C.:** Predictors of ongoing implantation in IVD in good prognosis group of patients. *Hum Reprod.* 2005; 20:1876-1880.
23. **Lambers M.J, Mager E, Goutbeek J, McDonnell J, Homburg R, Schats R et al.:** Factors determining early pregnancy loss in singleton and multiple implantations. *Hum Reprod.* 2007; 22:275-279.
24. **Glujovsky D, Shamonki MI, Bergh PA.:** Embryonic synergism may reduce pregnancy loss: a multivariate regression analysis. *Fertil Steril.* 2007; 87:509-514.