

Nuevas aportaciones al fenómeno de la evanescencia embrionaria en reproducción asistida

Vanishing embryo phenomenon news in assisted reproduction

García-Gimeno T, Monzó A, Romeu M, Gilabert J, Mirkin S*, Romeu A

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

*The Jones Institute for Reproductive Medicine. Eastern Virginia Medical School. Norfolk (VA), USA

Resumen

Antecedentes: las gestaciones obtenidas tras la aplicación de técnicas de reproducción asistida constituyen el mejor modelo para el estudio del fenómeno de la evanescencia embrionaria, debido a la precocidad con que son seguidas ecográfica y biológicamente.

Objetivos: determinar la prevalencia de evanescencia embrionaria entre las gestaciones múltiples de nuestro programa de reproducción asistida y analizar si existen diferencias entre las gestaciones en las que se produce el fenómeno del embrión evanescente y aquellas en las que no.

Diseño: estudio retrospectivo, comparativo de cohortes.

Ámbito: Unidad de reproducción en hospital universitario de referencia

Material y métodos: fueron incluidas 75 gestaciones múltiples en las que se observó la evanescencia de alguno de los embriones implantados y 153 gestaciones múltiples en las que no se observó este fenómeno.

Parámetros principales: datos biométricos (edad, IMC), años de esterilidad, respuesta a la estimulación (niveles de estradiol, número de folículos, ovocitos y ovocitos metafase II), número de embriones transferidos y nivel de β hCG en el día 14 tras punción fueron comparados.

Resultados: la edad de la mujer fue significativamente mayor en el grupo de gestaciones en las que se produjo la evanescencia de uno o más embriones implantados.

Conclusiones: la mayor prevalencia de embriones evanescentes en mujeres de mayor edad parece estar relacionada con una menor calidad biológica de los embriones de este grupo de mujeres. Ante la elevada frecuencia de embriones evanescentes en gestaciones múltiples y considerando las complicaciones de estas gestaciones, parece aconsejable limitar el número de embriones en la transferencia.

Palabras clave: FIV. Gestación. Embrión evanescente.

Correspondencia: Dr. Alberto Romeu
Servicio de Ginecología (Reproducción Humana)
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009, Valencia
e-mail: romeu_alb@gva.es

Summary

Background: *due to their early biological and sonographic control, multiple pregnancies after assisted reproductive techniques constitute a good model to study the vanishing embryo.*

Objectives: *to determine the prevalence of the vanishing embryo in a series of multiple pregnancies observed in our assisted reproduction program and to compare them to a group of multiple pregnancies in which such a phenomenon was not observed*

Design: *retrospective and comparative study*

Setting: *university hospital; reference reproductive unit*

Material and methods: *the characteristics of 75 multiple pregnancies showing some vanishing embryo has been compared to 153 multiple pregnancies that did not show any embryo to vanish*

Results: *the age of women in the group in which the vanishing phenomenon was observed was significantly higher when compared to the other group.*

Conclusions: *even not proved, the higher rate of vanishing embryos in the older group of patients seems to be related to a lower oocyte and embryo quality in such group. Both, high frequency of vanishing embryos and maternal and fetal complications of multiple pregnancies could be a good reason to limit the number of transferred embryos.*

Key words: IVF. Pregnancy. Vanishing embryo.

INTRODUCCIÓN

La desaparición espontánea de un embrión en el curso de una gestación múltiple sin que la gestación se interrumpa, constituye un fenómeno que ha sido denominado “evanescencia embrionaria” y también “reducción embrionaria espontánea”. Este fenómeno ha sido observado por numerosos autores y puede tener lugar tanto en gestaciones espontáneas como en gestaciones que se producen tras la aplicación de técnicas de reproducción asistida.

Debido al habitual seguimiento ecográfico precoz de las gestaciones obtenidas en reproducción asistida, éstas ofrecen un buen modelo para el estudio del fenómeno del embrión evanescente, que consiste en la pérdida precoz espontánea y prácticamente asintomática de uno o más embriones en una gestación múltiple, con posterior reabsorción del saco gestacional (1).

La reabsorción se produce de forma precoz, principalmente alrededor de la octava semana de gestación (2); por esta razón, el control analítico y ecográfico temprano que se lleva a cabo en las gestaciones múltiples que se obtienen por técnicas de reproducción asistida hace de éstas un modelo adecuado para el estudio de este fenómeno: permite el conocimiento de la incidencia real así como determinar si existen características de las pacientes o del proceso de reproducción asistida que permitan predecir que la pérdida embrionaria de alguno de los sacos se producirá (3, 4).

Al parecer, la prevalencia del fenómeno del embrión evanescente es más elevada cuando el número de embriones implantado inicialmente es más alto (5).

Es frecuente que estas pérdidas embrionarias precoces se asocien con sangrado vaginal durante el primer trimestre, como única manifestación clínica, aunque en ocasiones son asintomáticas (6).

En el presente estudio, se pretende determinar la prevalencia de la evanescencia embrionaria entre las gestaciones múltiples de nuestro programa de reproducción asistida y analizar si existen diferencias entre las gestaciones en las que se produce el fenómeno del embrión evanescente y aquellas en las que no.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analiza de manera retrospectiva el fenómeno del embrión evanescente, en las gestaciones múltiples obtenidas tras la aplicación de distintas técnicas de reproducción asistida en el Servicio de Reproducción del Hospital Universitario la Fe, entre Enero de 1997 y Julio de 2001. Se valora cómo este fenómeno podría influir en el posterior desarrollo de la gestación o si está relacionado o no con algún factor propio de la estimulación ovárica, de las características propias de las pacientes o de las características de los ovocitos y embriones obtenidos.

En total han sido incluidas en el estudio 228 gestaciones múltiples, de las cuales 9 fueron cuádruples, lo que corresponde a un 3,9%, 61 triples, que suponen el 26,8% y las 158 restantes, es decir el 69,3%, dobles.

Las gestaciones habían sido obtenidas mediante diferentes técnicas de reproducción asistida: 18 de ellas mediante inseminación artificial (7,9%), 54

(23,7%) mediante FIV, 22 mediante FIV/ICSI (9,6%) y las 134 restantes (58,8%) tras ICSI. En ninguna de ellas se produjo un aborto durante el primer trimestre.

Para el análisis, las gestaciones fueron divididas en dos grupos, Grupo I, formado por aquellas gestaciones múltiples en las que se produjo una reducción espontánea de al menos un saco y Grupo II, aquellas en las que no hubo reducción embrionaria, siendo el número de sacos implantados igual al número de embriones evolutivos. Se obtuvo así un grupo I formado por 75 gestaciones múltiples en las que se observó la evanescencia y un grupo II con 153 gestaciones múltiples en las que no se produjo este fenómeno.

La tasa global del fenómeno del embrión evanescente en el grupo estudiado fue del 32,9%, siendo el número de sacos reducidos de uno en 65 casos (28,5%), de dos en 8 casos (3,5%) y de tres en 2 casos (0,9%), lo que supone un 86,7%, un 10,7% y un 2,6%, respectivamente del total de reducciones. En el grupo II (67,1% del total de gestaciones estudiadas) no se observó la reducción espontánea de ningún saco gestacional.

Entre las gestaciones de 4 sacos inicialmente implantados se produjo la reducción de al menos uno de los sacos en 7 casos, lo cual corresponde al 77,78 %. En el caso de 3 sacos el fenómeno de evanescencia se produjo en 27 de los 61 casos, lo que corresponde a un 44,26% y, finalmente, entre las gestaciones inicialmente dobles, se produjo el fenómeno de evanescencia en 41 casos, lo que corresponde a un 25,95% total de gestaciones dobles.

El número de niños nacidos fue de 4 en dos casos (0,9%), de tres en 34 casos (14,9%), de dos en 132 casos (57,9%) y de 1 en 45 casos (19,7%). En 15 casos no se produjo el nacimiento de feto alguno, finalizando en aborto, lo que corresponde al 6,6% restante.

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desvío estándar y las variables cualitativas como porcentajes. Se ha llevado a cabo el análisis estadístico de estas variables empleando para ello el paquete estadístico SPSS versión 10.1 y aplicando test de ANOVA y test de t de Student o la prueba de Chi cuadrado, según el caso. El valor de $p < 0,05$ fue considerado como significativo.

RESULTADOS

La edad de la mujer y la de su pareja masculina así como los años de evolución de la esterilidad fueron significativamente mayores en el grupo I, es decir, en el formado por las pacientes en las que se observó el fenómeno de evanescencia embrionaria. No

hubo diferencias ni en cuanto al índice de masa corporal (IMC), ni en cuanto al número de folículos punccionados, ovocitos recuperados, número de metafases II, recuento espermático (REM), embriones transferidos o niveles de β -hCG el día +14, siendo el día 0 el día de la punción folicular. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Características clínicas y del ciclo de tratamiento en ambos grupos.

	GRUPO I	GRUPO II	P
Edad	34 \pm 2,8	32,7 \pm 3,2	0,002
IMC	23,4 \pm 4,4	23,1 \pm 3,6	NS
Edad varón	36,3 \pm 3,8	35,2 \pm 3,5	0,043
Años esterilidad	7,9 \pm 3,9	6,8 \pm 3	0,03
Folículos punción	13,7 \pm 6,4	13,4 \pm 5,5	NS
Ovocitos	12 \pm 6,6	11,6 \pm 5,4	NS
Metafases II	6,5 \pm 3,7	6,6 \pm 4,6	NS
REM (millones)	19,7 \pm 18,2	18,3 \pm 19,4	NS
Embriones transferidos	3,7 \pm 0,6	3,6 \pm 0,7	NS
β -hCG (UI/L)	758 \pm 971	864 \pm 823	NS

No hubo diferencias en cuanto a la causa de la esterilidad, ni en cuanto al tipo de técnica de reproducción asistida a través de la cual se obtuvo la gestación múltiple, y tampoco en cuanto a la procedencia de los embriones transferidos (FIV y/o ICSI), siendo las tasas de fecundación en FIV del 75% en el grupo I frente al 71 % en el grupo II y las de ICSI del 84,4% en el grupo I frente al 84,5 % en el grupo II.

Al analizar los datos referentes al ciclo de estimulación, no se observó la existencia de diferencias estadísticamente significativas ni en cuanto a la estimulación propiamente dicha (número total de días de estímulo, tipo de protocolo farmacológico empleado y total de UI de FSH y hMG empleadas para el desarrollo folicular) ni en cuanto a la respuesta de las pacientes (número de folículos desarrollados, diámetro del folículo mayor, espesor endometrial y niveles de estradiol alcanzados) valorada el día de administración de hCG. Algunas de estos resultados se muestran en la tabla 2.

Tras la inducción de la maduración ovocitaria con hCG, los niveles de estradiol y progesterona, medidos al día siguiente (día -1), el día de la punción folicular (día 0), el día de la transferencia embrionaria (día +2) y los días +5 y +8, no mostraron tampoco diferencias significativas entre los grupos (Figuras 1 y 2).

La tasa de aborto fue similar en ambos grupos y se situó en torno al 7%.

Tabla 2

Características del ciclo de tratamiento en los dos grupos de estudio.

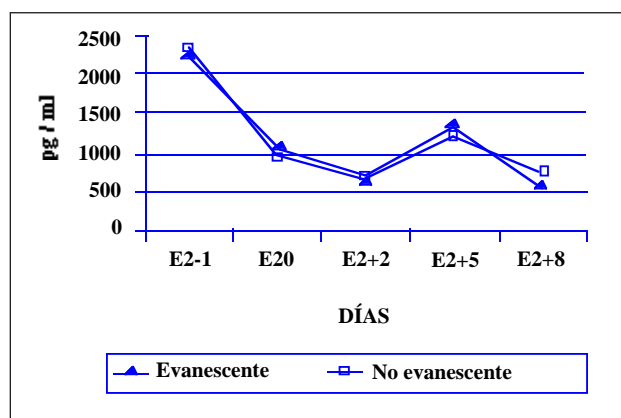
	Grupo I	Grupo II	p
Nº días estímulo	9,6±1,9	9,4±1,9	NS
Total UI de FSH	2340±873	2250±807	NS
Diámetro folículo mayor (mm)	21±2	20,8±1,9	NS
Espesor endometrial (mm)	12,5±2,1	12,4±2,5	NS
Estradiol -2 (pg/ml)	1568±735	1573±637	NS
Tasa de fecundación FIV	74,9±36,8	70,9±32,6	NS
Tasa de fecundación ICSI	84,4±16,4	84,5±17,9	NS

DISCUSIÓN

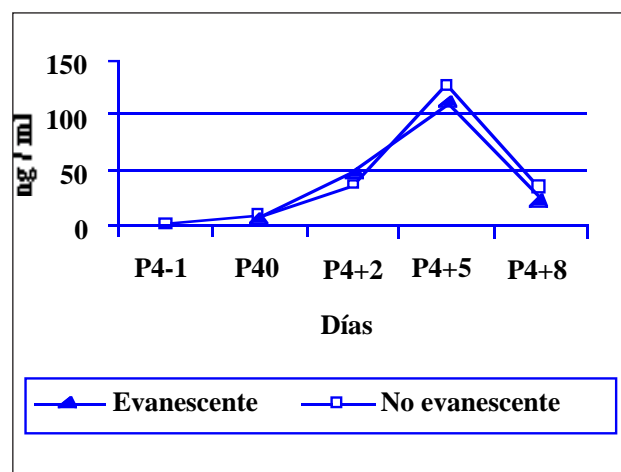
Con las técnicas de reproducción asistida en las que el diagnóstico del embarazo y su control analítico y ecográfico son muy precoces, se ha podido observar el fenómeno del embrión evanescente con una frecuencia nada despreciable. Está suficientemente probado que, en las gestaciones múltiples, independientemente del número de embriones inicialmente implantados, uno de ellos puede morir y desaparecer espontáneamente sin que ello signifique necesariamente que esa gestación termine en aborto, lo que ocurriría en una gestación simple. Este fenómeno ha sido evidenciado por distintos autores aunque su frecuencia es variable de unos grupos a otros (7).

En nuestro grupo la tasa de evanescencia entre las gestaciones múltiples ha resultado ser del 32,9%, la cual es similar a la obtenida por otros autores (1) y por nuestro mismo grupo en un estudio anterior (5), pero superior a la obtenida por otros autores (2), que observaron una tasa de evanescencia embrionaria de 18,8% entre 399 gestaciones múltiples obtenidas en un programa de donación de ovocitos. Esta diferencia es particularmente interesante, considerando que, en la casuística aquí presentada, la edad de la mujer fue significativamente mayor en el grupo en que se observó la evanescencia. Ello podría llevar a pensar que la capacidad de llevar adelante una gestación múltiple es menor en las mujeres de más edad y puede estar implicada en la etiopatogenia de la pérdida embrionaria.

Sin embargo, la baja tasa de evanescencia en gestaciones múltiples en el programa de donación, permitiendo disociar la edad de la mujer de la "calidad" biológica de ovocitos procedentes de donantes jóvenes, parece descartar que la edad avanzada de la mu-

**Figura 1**

Niveles de estradiol en pg/ml, de ambos grupos a lo largo del ciclo ($p=$ no significativa).

**Figura 2**

Niveles de progesterona en ng/ml, de ambos grupos a lo largo del ciclo ($p=$ no significativa).

jer, en cuanto a factor uterino se refiere, sea la causa de la evanescencia. La diferencia observada en la casuística aquí presentada debe, verosimilmente, ser imputada a un mayor porcentaje de embriones no evolutivos (y no detectados) entre las mujeres de mayor edad.

La tasa de reducción embrionaria espontánea observada tras FIV es similar a la observada tras ICSI, lo cual coincide con las observaciones de otros autores (8) y pone de manifiesto que este fenómeno está vinculado a la gestación múltiple pero no a la técnica de reproducción asistida que la originó.

Landy y cols. (1) observaron una tasa de evanescencia de 21,2% entre las gestaciones dobles, la cual resulta algo inferior a la del 25,95% observada por

nuestro grupo en esta revisión cuando analizamos sólo las gestaciones inicialmente dobles; resulta también inferior a la observada en gestaciones dobles espontáneas, entre las que el fenómeno de evanescencia llegó al 46,8% en una serie de 173 gestaciones gemelares con reducción en 81 casos, según observaciones de Sahla y cols (9).

Tal y como hemos observado en esta serie, la prevalencia de la evanescencia embrionaria se relaciona con el número inicial de embriones implantados y ha sido evaluada en un 44,26%, pariendo el 37,7% como gemelos y el 6,56% como únicos de los casos en que, inicialmente hubo tres embriones implantados. Cifras acordes presentan autores como Manzur y cols. (10), con un 50% de evanescencia entre las gestaciones inicialmente triples, que concluyeron como gemelares en el 31,6% de los casos (Tabla 3). La frecuencia estimada por otros autores fue del 25,7% (11) y en otras series se han estudiado también fenómenos de evanescencia en gestaciones triples con resultados variables (12, 13).

En la serie aquí analizada, cuando inicialmente implantaron 4 embriones, el fenómeno de evanescencia se presentó en el 77,78% de los casos; el 33,3% finalizó como parto triple, el 22,2% como doble y el 22,22% restante con el nacimiento de fetos únicos. No obstante, el número de gestaciones cuádruples consideradas es bajo y no permite establecer conclusión alguna.

Como hemos podido observar, la prevalencia del fenómeno del embrión evanescente varía con los diferentes autores. Tras el examen mediante ultrasonidos de 1172 embarazos, Gerds y cols (14) observaron gestaciones gemelares en una de cada 51 gestaciones; sin embargo, sólo una de cada 106 dio lugar al nacimiento de gemelos vivos; 12 gestaciones gemelares dieron lugar al nacimiento de fetos únicos y una gestación triple terminó en parto de gemelos. Kol y cols. cifraron en un 13% de incidencia de embrión evanescente entre 191 sacos gestacionales diagnosticados por ecografía (15). Otros autores han descrito incidencias mayores, con pérdidas embrionarias espontáneas en el 43% del total de los embarazos gemelares de una serie de 275 gestaciones múltiples.

Posteriormente, estos mismos autores realizaron una importante revisión incluyendo 709 gestaciones múltiples; en esta serie la reducción espontánea de uno o más sacos antes de la semana 12 se produjo en 36% de los dobles, 53% de los triples y 65% de los cuádruples. (16, 17).

Analizando los niveles circulantes de hCG, Kelly y cols. pudieron concluir que las gestaciones en las que se produce el fenómeno de la evanescencia se caracterizan por niveles de hCG más lentamente ascendentes que lo que se observa en las gestaciones múltiples normales (18). A este respecto nuestra serie no mostró diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los niveles de β -hCG, si bien no se realizaron de manera seriada sino en una muestra única tomada 14 días después de la punción folicular o la inseminación, lo cual puede justificar esta discrepancia.

El estudio de Dickey y cols. (17), concluyó también que los fetos supervivientes pesaron menos y nacieron antes que los de gestaciones no reducidas con el mismo número inicial de fetos.

Alcanzando la prevalencia del embrión evanescente en las gestaciones triples tasas superiores al 40%, esta situación adquiere una importancia relevante por la elevada tasa con que éstas se observan en reproducción asistida; la misma significación adquiere en las gestaciones cuádruples, en las que el fenómeno se produce en más de un 75%. Teniendo en cuenta tanto las observaciones de otros autores sobre los riesgos maternos y fetales de las gestaciones múltiples, sobre todo triples y de mayor orden, como los problemas clínicos y éticos de la reducción instrumental selectiva, debería considerarse que tal fenómeno constituye una razón más para limitar el número de embriones a transferir (3). Parece razonable insistir en mejorar la selección embrionaria y no transferir más de dos embriones, salvo en casos muy justificados.

Con todo lo observado, podemos concluir, que el fenómeno del embrión evanescente, constituye por su frecuencia entre las gestaciones múltiples de alto grado, un fenómeno a tener en cuenta, tanto para decidir el número de embriones a transferir como para tomar la decisión de practicar o no una reducción embrionaria instrumental selectiva.

Tabla 3

Prevalencia de la evanescencia embrionaria y tasas de parto doble y único en gestaciones con tres embriones inicialmente implantados

	Prevalencia	Parto doble	Parto único
Manzur y cols(1995)	50%	37,7%	--
La Fe (2003)	44,3%	31,6%	6,56%

El hecho de que la evanescencia embrionaria se relacione con la edad de la mujer y con el número de embriones inicialmente implantados permite especular que pueda reflejar tanto la menor capacidad de gestar de las mujeres de más edad o una menor viabilidad de los embriones derivados de ovocitos de mujeres de mayor edad. Sin embargo, la menor prevalencia del fenómeno estudiado en mujeres gestantes tras donación de ovocitos (provenientes de mujeres jóvenes) permite especular que la calidad biológica de ovocitos y embriones juega un papel determinante.

Considerando que no existe ninguna característica de las pacientes (salvo la edad) ni de su respuesta a la estimulación o de los resultados de ésta, nada permite identificar los casos en que una reducción embrionaria puede producirse. Por otra parte, la elevada frecuencia con que una reducción se produce en las gestaciones múltiples, incluso en mujeres de edad avanzada, apoya la conducta de realizar la mejor selección posible de los embriones a transferir y limitar su número, salvo en contadas excepciones.

BIBLIOGRAFIA

1. **Landy H, Keith L.:** The vanishing twin: a review. *Hum Reprod Update*, 1998; 4: p. 177-183.
2. **Rodríguez-González M, et al.:** The “vanishing embryo” phenomenon in an oocyte donation programme. *Hum Reprod*, 2002; 17: p. 798- 802.
3. **Manzur A, et al.:** Outcome of triplet pregnancies after assisted reproductive techniques: How frequent are the vanishing embryos? *Fertil Steril*, 1995; 63(2): p. 252-257.
4. **Dickey R, et al.:** Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186: p. 77 - 83.
5. **Monzó A, et al.:** Pérdidas gestacionales y técnicas de reproducción. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 2000; 17: p. 77-84.
6. **Gindoff PR, Yeh MN, Jewelewicz R.:** The vanishing sac syndrome. Ultrasound evidence of pregnancy failure in multiple gestations, induced and spontaneous. *J Reprod Med*, 1986. 31: p. 322- 325.
7. **Landy H, Weiner S, Corson S.:** The “vanishing twin”: Ultrasonographic assessment of fetal disappearance in the first trimester. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1986; 155(1): p. 14-19.
8. **Wisanto A, et al.:** Obstetric outcome of 424 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 1995; 10: p. 2713-2718.
9. **Salha O, et al.:** Twin pregnancies: Are they more common than we think? *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1993; 13: p. 218-221.
10. **Manzur, A, et al.:** Outcome of triplet pregnancies after assisted reproductive techniques: How frequent are the vanishing embryos? *Fertil Steril*, 1995. 63(2): p. 252-257.
11. **Malinowski, W.:** Zgon wewnatzrmaciczny jednego z plodow w I trymestrze ciąży wieloplodowej [Intrauterine death of one fetus during the first trimester in multiple gestation]. *Ginekol Pol*, 2001. 2: p. 541-546.
12. **Sulak LE, Dodson MG.:** The vanishing twin: pathologic confirmation of an ultrasonographic phenomenon. *Obstet Gynecol*, 1986; 68: p. 811-815.
13. **Nerlich A, Wisser J, Krone S.:** [Placental findings in “vanishing twins”]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1992. 52: p. 230-234.
14. **Gerdts E, et al.:** Ultralyddiagnostikk ved abort av en tvilling. “Vanishing twin”-fenomenet. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1989. 109: p. 3328-3329.
15. **Kol S, et al.:** the natural history of multiple pregnancies after assisted reproduction: is spontaneous fetal demise a clinically significant phenomenon? *Fertil Steril*, 1993; 60: p. 127-130.
16. **Dickey RP, et al.:** The probability of multiple births when multiple gestational sacs or viable embryos are diagnosed at first trimester ultrasound. *Hum Reprod*, 1990; 5: p. 63-64.
17. **Dickey R, et al.:** Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186: p. 77 - 83.
18. **Kelly M, et al.:** Human chorionic gonadotropin rise in normal and vanishing twin pregnancies. *Fertil Steril*, 1991; 56(2): p. 221-224.