

Reproducción Asistida

Evolución de las gestaciones cuádruples en un programa de reproducción asistida

Outcome of quadruple pregnancies in assisted reproduction program

Romeu A, García-Gimeno T, Monzó A, Romeu M, Gilabert-Estellés J, Gil F, Herrero G

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

Resumen

Introducción: *Las técnicas de reproducción asistida han producido un gran incremento en la tasa de gestaciones múltiples y de ello se deriva un aumento tanto de las complicaciones maternas de la gestación como de la prematuridad y el bajo peso al nacimiento. No siempre se dispone en los programas de reproducción asistida de información de los resultados perinatales de su actividad y, desde luego, no suele presentarse en las publicaciones.*

Objetivo: *Analizar la evolución y el resultado final de las gestaciones cuádruples resultado de reproducción asistida*

Ambito: *Hospital universitario de referencia*

Diseño: *Estudio descriptivo retrospectivo*

Material y métodos: *Análisis de la evolución clínica de trece gestaciones cuádruples que se produjeron tras FIV (12 casos) y tras IIU (1 caso).*

Resultados: *En nueve casos (69,23%) la evolución fue espontánea, observándose el fenómeno del embrión evanescente en siete de ellos (77,77%; 53,84% del total) y el nacimiento de cuatro fetos en los otros dos (25%; 15,38% del total). Se practicó una reducción selectiva en cuatro de los casos (30,77%), en uno de ellos tras la reducción espontánea de un embrión. Se registraron complicaciones maternas en cuatro casos (30,77%): hiperestimulación ovárica severa, diabetes gestacional, desprendimiento de placenta y rotura prematura de membranas con aborto febril en la semana 21.*

Correspondencia: Dr. Alberto Romeu
Servicio de Ginecología (Reproducción Humana)
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia (España)

La evanescencia embrionaria provocó un 46,43% de pérdidas fetales, produciéndose el nacimiento de trece fetos entre las semanas 32 y 39. La reducción instrumental selectiva tuvo como consecuencia un 60% de pérdidas fetales, produciéndose el nacimiento de 8 fetos entre las semanas 27 y 37; por otra parte, esta maniobra se asoció a un cuadro febril materno con rotura prematura de membranas y aborto de dos fetos, a un desprendimiento prematuro de placenta y a un síndrome de transfusión feto-fetal.

En dos casos se produjo el nacimiento de cuatro fetos sanos en la semana 32 y otros cuatro en la semana 34.

Conclusiones: La gestación cuádruple debe ser evitada a toda costa reduciendo el número de embriones transferidos en FIV. La estimulación ovárica debe ser cancelada si se desarrollan tres o más folículos preovulatorios o debe sustituirse la IUI por una FIV, de forma que se controle el número de embriones transferidos.

La reducción embrionaria instrumental debe quedar como recurso para ocasiones excepcionales; Aun así, su práctica es discutible desde el punto de vista clínico y, por lo tanto, desde el ético.

Palabras clave: Gestación múltiple. FIV. Reproducción Asistida. Gestación cuádruple.

Summary

Introduction: A significant increase in multiple pregnancy rates has been the consequence of the assisted reproductive technologies. As a consequence there is an increase of both maternal pregnancy complications and prematurity and low birth weight at delivery. Not always assisted reproductive programs have available information about perinatal results and usually this information is not given in the published papers.

Objective: To analyze the evolution and final outcome of a series of quadruplets resulting from assisted reproduction

Setting: University reference hospital

Design: Retrospective study of a cohort

Material and methods: Analysis of the evolution and perinatal outcome of thirteen quadruplets resulting from IVF (12 cases) and IUI (1 case)

Results: In 9 of the cases (69,23%) the evolution was spontaneous the vanishing embryo phenomenon being observed in 7 of them (77,77%; 53,84 of the total); four babies were born in each of the other 2 cases. A selective reduction was carried out in five cases (38, 46%), after the spontaneous reduction of one embryo in one of them. Major maternal complications were observed in four cases (30,77%): severe ovarian hyperstimulation, gestational diabetes, abruptio placentae, and premature membranes rupture followed by septic abortion in the 21st week.

The vanishing embryo phenomenon caused a 45,83% of fetal losses, 13 babies being born between 32nd and 39th weeks. Selective embryo reduction caused a 60% of embryo losses, 8 babies being born between 27th and 37th weeks; on other hand, such intervention was associated to a case of maternal infection with premature amnios rupture and abortion in the 21st week., a case of placental abruptio and to a feto-fetal transfusion syndrome as well.

In two cases, the delivery by Cesarean section of four healthy babies in the 32nd week in one case and in the 34th week in the other case were observed.

Conclusions: Quadruplets must be absolutely prevented by reducing the number of embryos to transfer in IVF procedures. IUI must be cancelled or transformed in IVF after ovarian stimulation when 3 or more preovulatory follicles develop.

Selective embryo reduction must be considered as an exceptional procedure. Even so, its practice is questionable from both clinical and ethical point of view.

Key words: Multiple pregnancy. IVF. Assisted reproduction. Quadruple pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de reproducción asistida son, indiscutiblemente, un gran avance en el tratamiento de la pareja estéril. Sin embargo, quizás ha llegado el momento de modificar de forma drástica los protocolos de trabajo en función de lo que representa uno de los efectos indeseables de las mismas, probablemente el más importante de ellos, la gestación múltiple.

Debido a la idea de que la transferencia de varios embriones se acompaña de un aumento de la tasa de gestación (1), la conducta clínica habitual ha sido la de transferir hasta un número determinado de los embriones disponibles, seleccionando los de mejor calidad teórica. La consecuencia es una elevación de la tasa de embarazos múltiples, que llegó a ser de 173,6 por 100.000 nacidos vivos en U.S.A. en 1997 (2), como se muestra en la tabla 1 (3).

Tabla 1

Nacimientos múltiples a partir de técnicas de reproducción asistida (embriones no congelados) en función del número de embriones transferidos (USA, 1999)

Embriones Transferidos	Unicos (%)	Múltiples (%)	Dobles (%)	Triples y más (%)
1	11,0	-	-	-
2	68,0	32,0	32,0	-
3	61,0	39,0	32,8	6,2
4	60,1	39,9	33,5	6,4
5 o más	61,3	38,7	32,6	6,1

Cierto que en un elevado porcentaje de gestaciones múltiples se produce una reducción espontánea por la pérdida de alguno de los embriones (4) y que una reducción instrumental selectiva, que no está no está exenta de complicaciones, puede resolver o mejorar la situación (5) pero no es menos cierto que las complicaciones de las gestaciones múltiples tras fecundación in vitro (FIV) son muy importantes, tanto para la gestante como para los nacidos (6).

El presente estudio retrospectivo tiene por objeto analizar la evolución de todos los embarazos cuádruples que se han producido como resultado de la actividad del programa de reproducción asistida del Hospital Universitario La Fe.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analiza en este estudio 13 gestaciones cuádruples que se produjeron como consecuencia de la actividad del programa de reproducción asistida del Hospital Universitario La Fe entre el 19 de octubre de 1997 y el 28 de febrero de 2001.

Obviamente, tanto la metodología clínica como la de laboratorio han evolucionado notablemente durante estos años y no será posible hacer una descripción general.

Pacientes

Han sido evaluados los datos correspondientes a 13 pacientes que iniciaron una gestación con cuatro embriones implantados; una de ellas (7,7%) había sido tratada mediante inseminación artificial y las 12 restantes mediante FIV: 4 mediante FIV clásica (30,8%) y 8 mediante ICSI (61,5%).

La paciente tratada mediante IIU fue una mujer de 38 años, oligomenorreica, que había gestado y parido una vez, con IMC de 17,57, cuya histerosalpingografía fue normal. La mujer presentó anovulación y la valoración del semen de su pareja mostró la presencia de astenozoospermia moderada.

Las características de las pacientes tratadas mediante FIV se resumen en la tabla 2. En resumen:

La edad de la menarquía y el ciclo menstrual espontáneo habían sido normales en todas ellas. Dos de ellas habían gestado previamente en 4 y 2 ocasiones, respectivamente, y parido en 3 y 2 ocasiones.

Una de ellas era obesa (IMC > 30), una mostró sobrepeso (30 < IMC < 25), cuatro presentaron déficit de peso (IMC < 20) y las seis restantes fueron de peso normal.

Seis de ellas eran fumadoras y una de ellas había consumido marihuana; sólo dos de ellas consumían moderadamente alcohol.

Los diagnósticos a los que había conducido el es-

Tabla 2

Características clínicas básicas de las mujeres incluidas en el estudio

	Media ± D.T	Rango
Edad menarquía	12,6±1,7	11 - 16
Ciclo espontáneo	29,4±2,9	25 - 35
Edad	32,8±3,6	27 - 40
IMC	23,2±5,9	16,5 - 37,8
Años esterilidad	6,2±2,9	2 - 14

tudio de la esterilidad de la pareja, tanto para los factores femeninos como para los factores masculinos, agrupados por parejas, así como la técnica de reproducción asistida utilizada son expuestos en la tabla 3.

En cinco de las mujeres incluidas no había sido detectada causa alguna de esterilidad, en cuatro había sido diagnosticada una obstrucción tubárica bilateral, se había comprobado el carácter anovulador del ciclo en dos de las mujeres, una presentaba lesiones tubáricas sin obstrucción bilateral y la restante padecía una endometriosis.

La valoración del semen de las parejas de estas mujeres había conducido a los siguientes diagnósticos: oligoastenozoospermia severa en cinco casos, oligoastenozoospermia moderada en un caso, astenozoospermia moderada en seis casos y semen normal en un caso.

Diagnóstico de esterilidad

El estudio realizado para diagnosticar la causa de esterilidad incluyó espermograma en el varón y bacteriología endocervical, ecografía vaginal, histerosalpingografía, determinación de FSH, LH, prolactina, estradiol y SHBG en el día 3 del ciclo y determinación de estradiol y progesterona en el día 22 del ciclo en la mujer. En los casos en que los hallazgos lo justificaban fueron practicadas laparoscopia e histeroscopia.

Con el fin de completar el conocimiento de la situación hormonal de alguna/o de los pacientes o de la capacidad fecundante in vitro de alguna de las mues-

tras de semen, en alguno de los casos fue practicada alguna otra prueba diagnóstica que no se refiere por no considerarla relevante.

Técnica de reproducción asistida empleada

La indicación terapéutica se hizo en función de la situación de ambos miembros de la pareja. En resumen, los criterios generales seguidos en el centro fueron los siguientes:

- Si el espermograma mostró motilidad progresiva superior al 15% y el valor del REM fue superior a 10 millones se practicó una inseminación intrauterina (IIU), siempre que la mujer presentara trompas normales.
- Si previamente el tratamiento había fracasado en cuatro inseminaciones intrauterinas, existía una obstrucción tubárica bilateral o una endometriosis grado III o IV, se indicó una FIV clásica siempre y cuando la motilidad espermática progresiva superara el 15% y el valor de REM fuera mayor de 10 millones
- Cualquiera que fuera la situación de la mujer, si la valoración espermática no alcanzó los parámetros señalados se practicó una microinyección espermática (ICSI)

Protocolos de estimulación ovárica

Cuando se pretendió un desarrollo monofolicular para la práctica de una IIU, la estimulación ovárica se llevó a cabo administrando una ampolla diaria de

Tabla 3

Diagnósticos de cada una de las parejas y técnica de reproducción asistida utilizada en cada caso

Diagnóstico mujer	Diagnóstico varón	TRA
Función reproductora normal	Astenozoospermia moderada	FIV
Función reproductora normal	Oligoastenozoospermia severa	ICSI
Obstrucción tubárica bilateral	Astenozoospermia moderada	FIV
Obstrucción tubárica bilateral	Oligoastenozoospermia severa	ICSI
Endometriosis	Astenozoospermia moderada	FIV
Obstrucción tubárica bilateral	Normal	FIV
Función reproductora normal	Astenozoospermia moderada	ICSI
Lesión tubárica no obstructiva	Oligoastenozoospermia severa	ICSI
Función reproductora normal	Oligoastenozoospermia severa	ICSI
Función reproductora normal	Oligoastenozoospermia severa	ICSI
Anovulación	Oligoastenozoospermia moderada	ICSI
Obstrucción tubárica bilateral	Astenozoospermia moderada	ICSI
Anovulación	Astenozoospermia moderada	IIU

hMG (hMG-Lepori, Lab. Pharma Lepori, Madrid, con 75 UI de actividad FSH y 75 UI de LH); en este caso no fueron utilizados agonistas de GnRH. La estimulación se completó en 12 días, administrándose 1 ampolla/día de hMG (900 UI de actividad FSH y 900 UI de actividad LH). Se desarrollaron 3 folículos midiendo el diámetro del mayor de ellos 20 mm.

En nueve de los casos en que se pretendió un desarrollo folicular múltiple se utilizó análogos agonistas de GnRH (0,1 mg/día de Decapeptyl 0,1 mg(®). Lab. Ipsen Farma, Barcelona o 0,3 mg/día de Procrín(®). Lab. Abbott, Madrid) en protocolo largo, desde el día 22 del ciclo previo al de la estimulación con gonadotrofinas.

Dos de los casos fueron estimulados sin supresión hipofisaria, siguiéndose el protocolo previamente descrito para FSH (7).

En el caso restante se utilizó un antagonista de GnRH (Orgalutran(®). Lab Organón. Barcelona).

La estimulación ovárica de gonadotrofinas se inició en el día 3 del ciclo, comprobada la inactividad ovárica, con dosis de FSH purificada, altamente purificada o recombinante que oscilaron entre 150 y 600 UI/día. Estas dosis se modificaron según la respuesta individual.

El control de la estimulación, los criterios para la administración de hCG y los criterios de cancelación fueron similares a los previamente descritos para IIU (8, 9) y para FIV (10). En todos los casos fueron administradas 10.000 UI de hCG, programándose la inseminación o la punción folicular 34-36 horas después.

Las características de la estimulación practicada se recogen en la tabla 4.

Los niveles de estradiol y progesterona observados a lo largo de la estimulación y durante la fase lútea inicial observados en los 12 casos tratados mediante FIV (se ha excluido el caso de IIU) se reflejan en la figura 1. Ha sido excluido el caso de IIU con el fin de no alterar los resultados observados en FIV, puesto que se trata de estimulaciones distintas.

Tabla 4

Resumen de la estimulación, excluido el caso de IIU (n= 12)

	Media±D.T.	Rango
Dosis FSH (UI)	2656,25±1190,78	1200 - 4950
Días estimulación	9,9±1,6	7 - 13
Folículos desarrollados	8,5±3	4 - 13
Diámetro folículo mayor	21,3±1,6	20 - 25
E2 día hCG	1577±693,3	788 - 2796
Espesor endometrial	12,9±1,7	11 - 17

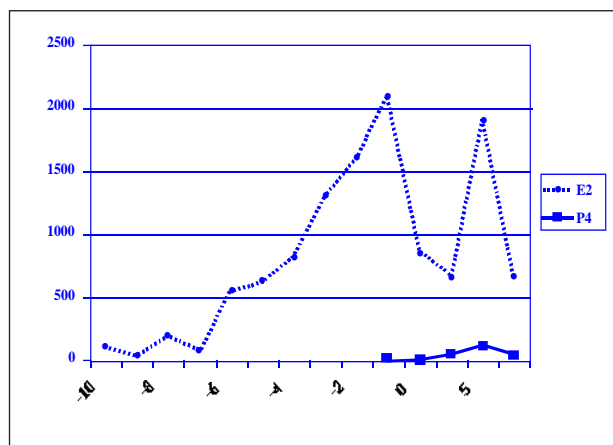


Figura 1

Niveles medios circulatorios de estradiol (pg/mL) y progesterona (ng/mL) observados en los 12 casos tratados mediante FIV

Los niveles hormonales periovulatorios observados en el caso tratado mediante IIU se recogen en la tabla 5.

La punción ovárica fue practicada 34 a 36 horas después de la administración de hCG, mediante punción vaginal guiada por ecografía, bajo anestesia general. Fueron aspirados todos los folículos visibles y accesibles de tamaño superior a 14 mm de diámetro.

Los resultados del tratamiento correspondientes a los 12 casos tratados mediante FIV se recogen en la tabla 6.

Los ovocitos obtenidos fueron clasificados en función de su estadio madurativo nuclear e inseminados o microinyectados como fue previamente descrito.

Los embriones fueron clasificados en el día de la transferencia (día +2) en función del número de blastómeros y de la fragmentación de las mismas. Los de mejor aspecto morfológico fueron seleccionados para ser transferidos.

La transferencia se practicó como fue previamente descrito, tras lavar vagina y cuello y aspirarse el moco cervical, utilizándose el catéter Sydney IVF K-jets 6019 (Cook, Sydney, Australia)

Conviene señalar que la conducta inicial en la uni-

Tabla 5

Niveles circulatorios periovulatorios de estradiol y progesterona en el caso tratado mediante IIU

	Día -2	Día -1	Día 0	Día +2
Estradiol (pg/mL)	569	806	237	150
Progesterona (ng/mL)		1,6	3	36,3

Tabla 6

Resultado del tratamiento en las 12 pacientes tratadas mediante FIV

	Media±D.T	Rango
Folículos puncionados	12,7±4,0	7 - 19
Metafase II	6,6±2,7	4 - 11
Ovocitos fecundados en FIV	7,2±3,3	5 - 12
Ovocitos fecundados en ICSI	8,7±3,4	4 - 15
Embriones transferidos	4,0±0,4	3 - 5

dad (año 1987) fue transferir hasta 6 embriones. Posteriormente este número se redujo a 4 (año 1993), aunque, en el caso de existir 5 embriones, ocasionalmente se transfirieron los cinco. En la actualidad son habitualmente transferidos dos embriones y sólo en casos excepcionales tres.

Todas las pacientes gestaron, observándose mediante ecografía vaginal la implantación de cuatro sacos con presencia embrionaria y latido cardiaco.

A todas estas pacientes se les informó respecto a las posibles complicaciones maternas y fetales de una gestación cuádruple. Les fue comentada la posibilidad de que fuera practicada una reducción instrumental selectiva de embriones, aunque éste tipo de intervención no se practica en el ámbito de nuestro centro por razones confesionales; también les fue comentado que en, aproximadamente el 50% de los casos era posible que se produjera una reducción espontánea.

Debidamente asesoradas, las pacientes decidieron su conducta respecto a la reducción selectiva, opción que fue seguida por cinco de las pacientes.

RESULTADOS

Dos gestantes (22,22%; 15,38% del total) dieron nacimiento mediante cesarea a cuatro fetos cada una.

En nueve de los 13 casos (69,23%) la evolución inicial de la gestación fue espontánea y en siete de ellos (77,77%; 53,84% del total) se produjo espontáneamente una reducción embrionaria.

En uno de estos nueve casos (11,11%; 7,69% del total) se produjo la evanescencia de uno de los embriones implantados y, más tarde, un embrión más fue selectivamente reducido, resultando una gestación doble.

A otras cuatro pacientes (30,77% del total) les fue practicada en un centro médico distinto una reducción instrumental a 2 embriones.

Complicaciones maternas

En uno de los casos se produjo una diabetes gestacional; este mismo caso se complicó con una pielonefritis y una amenaza de parto prematuro. Finalmente, el parto espontaneo se produjo en la semana 35.

Otra de las pacientes tuvo que permanecer ingresada en un centro hospitalario por síndrome de hiperestimulación severo.

En otro caso la reducción instrumental se complicó con un cuadro febril, seguido de rotura prematura de membranas y expulsión de los dos fetos restantes en la semana 21.

Un cuarto caso evolucionó normalmente hasta la semana 37, semana en la que se produjo un desprendimiento prematuro de placenta que obligó a la práctica de una cesárea.

Es decir, se documentó algún tipo de patología gestacional mayor en cuatro de las pacientes (30,77%).

Reducciones instrumentales

Todas las reducciones embrionarias instrumentales se llevaron a cabo en la semana 9 de gestación, mediante la punción del área cardiaca del embrión y la inyección de una solución de CIK.

En uno de los casos se practicó una reducción selectiva de cuatro a dos sacos gestacionales. La evolución fue normal hasta que se produjo una metrorragia en la semana 20, que fue seguida de un cuadro febril y de la rotura prematura de membranas en la semana 21. Finalmente se produjo el aborto de dos gemelos (Caso no incluido en la tabla 7).

En un segundo caso de reducción de dos sacos gestacionales, la gestación evolucionó normalmente hasta que, en la semana 37, se produjo un desprendimiento prematuro de placenta. Se practicó una cesárea, naciendo dos fetos de sexo femenino de 2.550 y 2.750 gramos, sanos.

En el tercer caso también se llevó a cabo la reducción instrumental selectiva de dos sacos gestacionales. Se produjo una infección materna por varicela en el tercer mes de gestación. Posteriormente, se diagnosticó un síndrome de transfusión feto-fetal, practicándose una cesárea en la semana 27. Se obtuvo un feto hembra de 920 gramos y un feto de sexo masculino de 1.110 gramos. La evolución de ambos fetos fue satisfactoria.

En el cuarto caso, tras la reducción selectiva de dos sacos, se practicó una amniocentesis para el diagnóstico genético, siendo el resultado de la misma dos cariotipos normales de varón y hembra. La gestación

Tabla 7

Semana de parto, sexo y peso fetales y percentil en que se sitúa el peso de los fetos nacidos por edad gestacional y sexo, de acuerdo con Doubilet y cols (23). Nótese que está excluida una paciente que presentó un aborto tradío

Caso	Edad Gestacional (semanas)	Forma de terminación	Sexo Fetal	Peso (gr)	Percentil de peso para edad gestacional
1	34	CST	Varón	1800	10-50
			Mujer	1440	<10
			Mujer	1725	10-50
			Mujer	1500	<10
2	34	CST	Mujer	1850	10-50
			Mujer	2060	10-50
			Varón	1750	10-50
3	36	CST	Mujer	2500	50-90
			Varón	1750	10-50
			Varón	1860	10-50
4	37	CST	Mujer	2550	10-50
			Mujer	2750	10-50
5	39	CST	Varón	200	<10
			Varón	2800	10-50
6	32	CST	Mujer	1500	10-50
			Mujer	1600	10-50
			Mujer	1600	10-50
			Mujer	1700	10-50
7	39	Parto	Varón	2590	<10
8	27	CST	Mujer	920	50-90
			Varón	1110	50-90
9	35	Parto	Mujer	2380	10-50
			Varón	2040	10-50
10	32	CST	Mujer	1650	10-50
			Mujer	1250	<10
			Varón	1850	10-50
11	30	Parto	Varón	1145	10 - 50
		CST	Varón	1095	10 - 50

se complicó con una diabetes y, posteriormente, con una pielonefritis. Se produjo el parto en la semana 35, naciendo un feto hembra de 2.380 gramos y un feto varón de 2.040 gramos. La evolución de ambos fue satisfactoria.

En el caso restante se produjo la evanescencia espontánea de uno de los embriones, quedando 3 sacos con presencia embrionaria y latido cardíaco. Se prac-

ticó la reducción selectiva de uno de los sacos. Finalmente, en la semana 30, se produjo el parto de un feto masculino de 1.145 gramos y se obtuvo mediante cesárea otro varón de 1.090 gramos. Ambos nacieron sanos y evolucionaron normalmente.

En resumen, de los 20 embriones implantados en estos cinco casos, llegaron a nacer ocho fetos (40%) en la semana 32, habiéndose reducido selectivamente

9 de ellos y habiéndose producido la evanescencia de uno y el aborto de otros dos.

En dos de los casos se observaron complicaciones maternas severas: un cuadro febril grave que se resolvió con antibioticoterapia y terminó en aborto en uno de los casos y un desprendimiento prematuro de placenta en otro caso. En otro de los casos se diagnosticó un síndrome de transfusión feto-fetal que obligó a la práctica de una cesara en la semana 27.

Ninguno de los fetos nacidos presentó malformaciones y la evolución de todos ellos sigue siendo satisfactoria en el momento de redactar este artículo.

Gestación cuádruple evolutiva

Nueve de las gestantes (69,23%) decidieron inicialmente permitir la evolución espontánea de su gestación, es decir, no practicar una reducción embrionaria selectiva. No obstante, una de ellas, tras la reducción espontánea de un embrión, solicitó la reducción instrumental de otro de ellos. En siete de estas gestaciones (77,77%) se observó el fenómeno de la evanescencia embrionaria espontánea, mientras que otras dos evolucionaron con cuatro fetos vivos hasta el parto.

Reducciones espontaneas

En uno de los casos se produjo la desaparición de uno de los sacos; tras ella, la gestación evolucionó normalmente, siendo practicada en la semana 34 una cesárea que dio lugar al nacimiento de dos fetos de sexo femenino de 1.850 y 2.060 g, respectivamente, y un feto de sexo masculino de 1.750 g. La evolución de los nacidos fue normal.

En un segundo caso, el único en que se practicó transferencia de 3 embriones, el fenómeno de la evanescencia se produjo en uno de los tres sacos existentes. La gestación siguió evolucionando normalmente y se practicó una cesárea en la semana 36 que dio lugar al nacimiento de dos fetos de sexo masculino de 1.750 y 1.860 g (de un saco bicorial monoamniótico) y de un feto de sexo femenino de 2.500 g.

En un tercer caso, se produjo la reabsorción de dos sacos. El resto de la gestación se desarrolló normalmente, obteniéndose mediante cesárea dos fetos varones de 2.000 y 2.800 g, respectivamente en la semana 39.

En el cuarto caso se produjo la reabsorción de dos sacos. Con posterioridad, en el curso de la semana 7, se produjo por vía vaginal la expulsión de un tercer saco. Finalmente, esta paciente parió en la semana 39 un feto de sexo masculino de 2.590 g.

En el quinto de los casos, se observó la evanescencia de un saco gestacional, tras lo cual la gestación evolucionó sin incidencias, obteniéndose me-

dante cesárea en la semana 32 un feto masculino de 1.850 g y dos fetos de sexo femenino de 1.650 y 1.250 g, respectivamente.

En el sexto de los casos, se produjo la evanescencia de 3 de los embriones implantados, produciéndose el nacimiento en la semana 38, mediante cesárea de un feto de sexo masculino y 3040 g de peso.

Hubo otro caso en el que se produjo la reducción espontánea de un embrión, que fue seguida de una reducción instrumental cuando ya sólo se observaban tres sacos; ha sido ya comentada entre las reducciones instrumentales selectivas.

En resumen, de los 24 embriones implantados llegaron a nacer trece fetos viables, lo que supone la pérdida de 11 fetos (45,83%). Ninguno de los recién nacidos presentó alteraciones congénitas. La evolución de todos los fetos nacidos sigue siendo satisfactoria en el momento de redactar este artículo. (nótese que no se incluye en el cálculo de porcentajes el caso en que, además de la evanescencia, se redujo instrumentalmente un embrión).

Gestaciones sin reducción

En uno de los casos en que la gestación evolucionó con los cuatro fetos, se practicó en la semana 34 una cesárea que dio lugar al nacimiento de tres fetos de sexo femenino de 1.440, 1.725 y 1.500 gramos, respectivamente y un feto varón de 1.800 g.

En el segundo de los casos, en la semana 32, nacieron mediante cesárea cuatro fetos de sexo femenino con pesos entre 1.500 y 1.700 gramos.

No se observó malformación alguna en los fetos nacidos y la evolución de todos ellos sigue siendo satisfactoria en el momento de redactar este artículo.

Resultados al nacimiento

Han sido recogidos los datos de trece gestaciones cuádruples, de las que debería haberse producido el nacimiento de 52 fetos. Sin embargo, nacieron 29, lo que supone un 44,2% de pérdidas.

Semana de parto, sexo y peso fetal al nacimiento de las 12 gestaciones en que los fetos alcanzaron la viabilidad se recogen en la tabla 7.

COMENTARIOS

A lo largo de algo más de tres años de actividad se han producido en nuestro centro 13 gestaciones cuádruples, lo que representa un 0,8% de las gestaciones de este periodo; esta tasa de gestaciones cuádruples, que resulta absolutamente inadecuada, es superior a

la recogida por el registro español de reproducción asistida que, por otra parte, es incompleto. Por esta razón, el protocolo de transferencia fue modificado en nuestro centro. Sin embargo, es menor que la observada por Sauer y cols (11) y por Abramov y cols (12), aunque estos últimos recogen la frecuencia entre mujeres que han presentado un síndrome de hiperestimulación.

Cinco de las pacientes (38,46%), una de ellas después de haber presentado la evanescencia de un embrión, decidieron que les fuera practicada una reducción embrionaria instrumental selectiva, porcentaje que es concordante con la experiencia no publicada de otros programas de reproducción asistida del entorno.

Conviene señalar que, en la toma de decisión acerca de la reducción instrumental, aunque el factor determinante sea la voluntad de la gestante, el papel del médico que informa y aconseja puede ser determinante; por otra parte, en muchas ocasiones, muchos, quizá demasiados, factores puramente teóricos y apriorísticos pueden pesar sobre esta decisión. Desde el punto de vista de la paciente son, verosímilmente, los aspectos ético-morales y socio-económicos los que más influyen en la decisión.

No deja de resultar llamativo que, habiendo sido señalado que la tasa de aborto es superior al 20% (6, 12), sólo se haya producido un aborto entre las gestaciones cuádruples aquí recogidas; se trató de un aborto tardío, relacionado con una reducción selectiva. Probablemente, ello se relaciona con la elevada tasa de reducciones embrionarias, espontáneas o instrumentales, que se produjeron.

El fenómeno de la evanescencia embrionaria se ha observado en la presente revisión con una elevada frecuencia, como en los estudios publicados por Dickey y cols (13) y Manzur y cols (14). Estos autores analizaron los datos prospectivos relativos a 709 gestaciones múltiples y 5962 gestaciones únicas. Observaron el fenómeno de la evanescencia en el 65% de las gestaciones cuádruples. En todo caso, la frecuencia observada ha sido superior a la referida por Landy y cols (4).

Como afirmaron Manzur y cols (14), puede considerarse que, puesto que el gemelo evanescente es especialmente frecuente en las gestaciones triples y cuádruples, en el 50% de las cuales se experimenta la pérdida de, al menos, uno de los fetos, ésta es una razón más para limitar el número de embriones a transferir.

El resultado final de las gestaciones en las que no se produjo una reducción embrionaria (espontánea ni selectiva) fue el nacimiento prematuro de un total de

ocho fetos (semana 32 y semana 34) cuyo peso osciló entre 1.440 y 1.800 g, que evolucionaron favorablemente. Este resultado perinatal concuerda con lo observado por la generalidad de autores que se han ocupado del tema de las gestaciones múltiples (15).

En la presente serie fueron practicadas cinco reducciones embrionarias instrumentales selectivas, lo que representa el 38,46% de las gestantes. Todas ellas fueron practicadas en la semana 9, mediante la punción transvaginal ecoguiada del área cardiaca fetal y la inyección en la misma de CIK, como fue descrito por Bollen y cols (16).

En todos los casos aquí recogidos la indicación fue siempre selectiva, toda vez que se consideró indicada en el sentido en que fue postulado por Vauthier-Boruzes (17), aunque todas las pacientes, debidamente asesoradas, tomaron su decisión. De hecho, numerosas pacientes decidieron dejar evolucionar su gestación que presentó una reducción espontánea o llegó al parto con los cuatro fetos vivos. No obstante, no parece tan evidente como a este autor (15) que no comprometa el futuro de los embriones restantes y que sea necesaria en las gestaciones cuádruples, puesto que en el 75% de las gestaciones evolutivas se observó la evanescencia de uno o más embriones y las dos gestantes en las que no se observó tuvieron cuatro hijo sanos.

Es obvio que el nacimiento simultáneo de cuatro hijos constituye un importante problema social y que éste puede aliviarse con la reducción instrumental selectiva pero, muy probablemente, ésta no es la medida más apropiada para evitarlo.

Entre las reducciones selectivas practicadas se observó, como había sido señalado, la pérdida total del embarazo (18) e importantes complicaciones maternas (5), vinculadas o no, con relación causa-efecto al hecho de la reducción.

Parece obvio que, al margen de otros aspectos, las pérdidas embrionarias y gestacionales no previstas añaden problemas éticos a la ya difícil discusión de la reducción embrionaria, como ha sido señalado por distintos autores (19, 20).

En el 39,77% de los nacimientos, la terminación del embarazo fue inmadura y en el 30,77% fue prematura, lo que concuerda con la experiencia de otros autores en cuanto a la gestación cuádruple (21, 22).

Forma de terminación del embarazo, semana de nacimiento, sexo y peso fetal se recogen en la tabla 7. Trece de los 29 de los fetos nacidos (44,82%) fueron de sexo masculino, siendo los restantes (55,2%) de sexo femenino. De los 29 fetos nacidos, el peso de 24 se situó en el rango normal, de acuerdo con Doubilet y cols (23), habiéndose catalogado los 5 restantes co-

mo fetos de bajo peso para la edad gestacional (17,2% de los nacidos). Estos resultados son similares a los observados por otros autores (12, 21, 22).

En resumen, parece inadecuado que se produzcan gestaciones cuádruples y es evidente que el problema de la reducción embrionaria selectiva está lejos de estar resuelto; en todo caso, puede afirmarse que se trata de una intervención sólo tolerable para evitar posibles males mayores, incluyendo entre éstos los problemas sociales y económicos; en este sentido se han expresado distintos autores (21, 24-26).

Como en la generalidad de los centros de reproducción asistida, en el Hospital Universitario La Fe se ha seguido el protocolo de transferencia de múltiples embriones y, como en todos ellos, en el curso de los años, se ha ido disminuyendo el número de embriones transferidos. Las razones de la transferencia de múltiples embriones han sido las ya señaladas en la introducción (1). Las razones para no disminuir este número lo suficiente y con la suficiente celeridad han sido fundamentalmente, como fue postulado (27), el temor a una disminución excesiva de la tasa de gestación, los malos resultados del programa de criopreservación embrionaria, la insuficiente información sobre los riesgos de la gestación múltiple y la falta de información directa de los resultados obstétricos.

No obstante, cabe señalar que la transferencia de dos embriones y, excepcionalmente, de tres de tres ha permitido erradicar las gestaciones triples y cuádruples de nuestro programa, sin disminuir de forma relevante la tasa de embarazo.

Si se considera las complicaciones maternas observadas en tres de los casos, las pérdidas fetales consecutivas a la evanescencia embrionaria, las pérdidas fetales derivadas de la reducción embrionaria selectiva, los resultados cuestionables de ésta por las complicaciones observadas y la prematuridad de los fetos nacidos de las gestaciones que llegaron como cuádruples al parto, parece obvio que la gestación cuádruple debe ser evitada a toda costa y que la reducción embrionaria selectiva es una intervención útil pero que plantea frecuentes complicaciones y no pocos problemas éticos.

Si a ello se añade que la disminución del número de embriones en la transferencia no disminuye de forma inaceptable la tasa de gestación y evita las gestaciones con tres o más embriones implantados, parece obvio que debe limitarse el número de embriones transferidos y que deben ser canceladas o transformadas en FIV las inseminaciones con tres o más folículos preovulatorios desarrollados. De esta forma, el problema de las gestaciones múltiples de alto orden pasará a ser un recuerdo o una anécdota.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Kerin J, Warner G, Quinn P, Jeffrey R, Godfrey B, Broom T, et al.:** The effect of clomid induced superovulation on human follicular and luteal function for extracorporeal fertilization and embryo transfer. *Clin Reprod Fertil* 1983; 2:129 - 42.
2. **Control CfD.:** 1997 assisted reproductive technology success rates, national summary and fertility clinics reports. In. Atlanta: Centers for Disease Control; 1999.
3. **Control CfD.:** Contribution of Assisted Reproductive Technology and Ovulation-Inducing Drugs to Triplet and Higher-Order multiple Births- United States, 1980-1997. Atlanta: Centers for Disease Control; 2001.
4. **Landy H, Keith L.:** The vanishing twin: a review. *Hum Reprod Update* 1998; 4:177-83.
5. **Maymon R, Herman A, Shulman A, Halperin R, Arieli S, Bukovsky I, et al.:** First trimester embryo reduction: a medical solution to an iatrogenic problem. *Hum Reprod* 1995; 10:668 - 73.
6. **Makhseed M, Al-Sharhan M, Egbase P, Al-Essa M, Grudzinskas J.:** Maternal and perinatal outcomes of multiple pregnancy following IVF-ET. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61:155 - 63.
7. **Romeu A, Acosta A, Jones G, Liu H, Jones D.:** ¿Es la respuesta ovárica multifolicular tras estimulación deseable en un programa de fertilización in vitro (FIV)? *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 1989; 6:33-42.
8. **Monzó A, Quintero L, García-Gimeno T, Casanova A, Romeu A.:** Análisis crítico de la inseminación artificial como técnica de reproducción asistida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 1998; 15:179 - 91.
9. **Quintero L, Monzó A, García-Gimeno T, Romeu M, Peiró T, Díez E, et al.:** Uso de FSH recombinante en ciclos de estimulación ovárica para inseminación intrauterina: experiencia inicial. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 1998; En prensa.
10. **Quintero L, Díez E, Peiró T, Abad A, Bosch E, Monzó A, et al.:** Embarazo ectópico en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida y cirugía de reconstrucción tubárica. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 1997; 14:129 - 34.
11. **Sauer M, Paulson R, Lobo R.:** Oocyte donation to women of advanced reproductive age: pregnancy results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older. *Hum Reprod* 1996; 11:2540 - 3.
12. **Abramov Y, Elchalal U, Schenker J.:** Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1998; 70.

13. **Dickey R, Taylor S, Lu P, Sartor B, Storment J, Rye P, et al.:** Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:77 - 83.
14. **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(2):252-7.
15. **Elster N, Sciencie If, technology Twgor.:** Less is more: the risks of multiple births. *Fertil Steril* 2000; 74:617-23.
16. **Bollen N, Camus M, Tournaye H, Wisanto A, Van Steirteghem A, Devroey P.:** Embryo reduction in triplet pregnancies after assisted procreation: a comparative study. *Fertil Steril* 1993; 60:504 - 9.
17. **Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G.:** Selective reduction in multifetal pregnancies: technical and psychological aspects. *Fertil Steril* 1992; 57:1012 - 6.
18. **Evans M, Dommengues M, Wapner R, al e.:** International collaborative experience in 1789 patients having multiple pregnancy reduction: plateauing risks and outcomes. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3:23- 6.
19. **Fasouliotis S, Schenker J.:** Multifetal pregnancy reduction: a review of the world results for the period 1993-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75:183 - 90.
20. **Kadhel P, Olivennes F, Fernandez H, Vial M, Frydman R.:** Are there still obstetric and perinatal benefits for selective embryo reduction of triplet pregnancies? *Hum Reprod* 1998; 13:3555 - 9.
21. **Yaron Y, Bryant-Greenwood P, Dave N, Moldenhauer J, Kramer R, Johnson M, et al.:** Multifetal pregnancy reductions of triplets to twins: comparison with nonreduced triplets and twins. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1268 - 71.
22. **Nyirati I, Orvos H, Bartfai G, Kovacs L.:** Iatrogenic multiple pregnancy. Higher risk than a spontaneous one? *J Reprod Med* 1997; 42:695 - 8.
23. **Doubilet P, Benson C, Nadel A, Ringer S.:** Improved birth weight table for neonatos developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1997; 16:241 - 9.
24. **Papiernik E, Grange G, Zeitlin J.:** Should multifetal pregnancy reduction be used for prevention of preterm deliveries in triplet or higher order multiple pregnancies? *J Perinat Med* 1998; 26:365 - 70.
25. **Dickens B, Cook R.:** Some ethical and legal issues in assisted reproductive technology. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 66:55 - 61.
26. **Sebire N, D'Ercole C, Sepúlveda W, Hughes K, Nicolades K.:** Effects of embryo reduction from trichorionic triplets to twins. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1201 - 3.
27. **Crosignani P, Rubin B, Group TECW.:** Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 15:1856 - 64.