

Reproducción Asistida

Gestación múltiple: ¿Hasta qué punto es un problema?

Multiple pregnancy: How important is the problem?

Romeu A¹, Monzó A¹, Fernández-Colom PJ¹, Oehninger S²

¹ Servicio de Ginecología (Reproducción Humana). Hospital Universitario La Fe. Valencia.

² División of Reproductive Endocrinology and Infertility. The Jones Institute for Reproductive Medicine. Norfolk (VA) USA

Resumen

La prevalencia de gestaciones múltiples se ha incrementado de forma relevante con la aplicación de técnicas de reproducción asistida. Estas gestaciones conllevan un aumento significativo de las complicaciones maternas y fetales que suponen elevados costos laborales y económicos, derivados fundamentalmente de la morbilidad fetal debido a la prematuridad y el bajo peso de los neonatos. Se revisan estos aspectos en la literatura, así como otras complicaciones obstétricas en las gestaciones que se producen tras técnicas de reproducción asistida: abortos, gestaciones ectópicas y heterotópicas y reducción embrionaria espontánea o instrumental. Se concluye que es necesario disminuir la tasa de gestaciones múltiples a expensas de una adecuada selección que permita la reducción del número de embriones a transferir manteniendo tasas de gestación aceptables.

Palabras clave: Gestación múltiple. Aborto. Embrión evanescente. Reducción embrionaria. Embarazo ectópico. Embarazo heterotópico. Técnicas de reproducción asistida. FIV. Inseminación artificial

Summary

The prevalence of multiple pregnancy has significantly increased as a consequence of assisted reproductive technologies. Multifetal pregnancies suppose a significative increase o maternal and fetal complications that results in high economic costs, derived from the preterm delivery and low weight or the newborns. These aspects are reviewed from the literature, as well as other obstetric complica-

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

tions in pregnancies resulting from assisted procreation: miscarriage, ectopic pregnancy, heterotopic pregnancy, vanishing embryos and multifetal pregnancy reduction. As a conclusion, the authors point out the need of reducing the rate of multiple pregnancies through an adequate embryo selection that could allow to decrease the number of embryos transferred maintaining acceptable pregnancy rates.

Key words: Multiple pregnancy. Miscarriage. Vanishing twin. Embryo reduction. Ectopic pregnancy. Heterotopic pregnancy: Assisted reproductive technology. IVF. Artificial insemination

INTRODUCCION

La aplicación de técnicas de reproducción asistida y el uso de fármacos inductores de la ovulación tienen como resultado que se produzcan gestaciones y partos múltiples con mayor frecuencia que las observadas en gestaciones espontáneas (1). Se ha señalado que la tasa de gestaciones triples o múltiples de mayor orden ha pasado de ser en USA de 37 por 100.000 nacidos vivos en 1990 a 173,6 en 1997 (2).

Informes del CDC (3) indican que más del 30% de los nacimientos derivados de la aplicación de técnicas de reproducción asistida son múltiples, mientras que sólo lo son el 2% de los derivados de las gestaciones e la población general.

Este incremento de nacimientos múltiples supone un muy importante incremento de costos laborales y económicos (4).

Parece evidente que, en el momento actual, está generalmente aceptado que:

- la mayor parte de gestaciones múltiples que se producen en el mundo derivan de la utilización de técnicas de reproducción asistida, tanto de inseminación artificial como de fecundación in vitro
- las gestaciones múltiples conllevan riesgos obstétricos y perinatales adicionales
- transferir un único embrión sólo daría lugar al nacimiento de fetos únicos
- deben ser hechos esfuerzos con el fin de disminuir la tasa de gestaciones múltiples sin disminuir la tasa de gestación ni la eficiencia de las técnicas de reproducción asistida.

I. Gestación múltiple

1. Gestaciones múltiples como consecuencia de concepciones espontáneas

Siempre ha habido gestaciones múltiples espontáneas en la especie humana pero su frecuencia se ha incrementado ampliamente desde que la reproducción asistida se ha generalizado (5). Este incremento afec-

ta tanto a las gestaciones dobles como a las triples o superiores pero el aumento proporcional de triples observado en los últimos 10 años es muy superior al de dobles (6). Ha sido también postulado que la incidencia de gestaciones múltiples es muy superior a la de partos múltiples, considerándose el gemelo evanescente un fenómeno común (7).

Tanto el número de gemelos nacidos vivos como la tasa de gemelos nacidos por 1.000 nacidos vivos han aumentado desde la década de 1970 (8). Este incremento puede ser atribuidos a la tendencia a aumentar la tasa de dizigóticos, mientras que la tasa de monozigóticos se mantiene igual a lo largo de décadas (9). Las gestaciones múltiples se producen con más frecuencia como consecuencia de la fecundación de dos ovocitos diferentes (gemelos dizigóticos; 1,2% de las gestaciones) que de un solo ovocito fecundado (gemelos monozigóticos; 0,4% de las gestaciones) (10).

Los gemelos monozigóticos se producen a partir de una temprana división espontánea del embrión; este fenómeno parece observarse con mayor frecuencia en mujeres que son gemelas monozigóticas, lo que sugiere la existencia de un factor genético determinante de origen materno (11). Otros factores podrían jugar un papel general o específico como resultado de las técnicas de reproducción asistida (12).

Los gemelos dizigóticos se relacionan con niveles basales elevados de FSH, así como con niveles elevados de LH y estradiol (13), que podrían estar relacionados con aumentos de la secreción de GnRH o con un aumento de la sensibilidad de las células gonadotropas hipofisarias a la neurohormona. La tasa de gemelos dizigóticos se modifica en función de factores raciales, genéticos, de la edad materna, del uso de tratamientos de la esterilidad, etc ...

De forma general puede ser afirmado que la frecuencia de gemelos dizigóticos es similar entre la población de raza negra y la de raza blanca y es, aproximadamente, la mitad en los mongoloides (14). En USA la tasa de gemelos espontáneos entre los nacimientos de raza negra es mayor que la de la raza blanca; las razas de americanos indios, chinos y otros asiáticos es menor que la observada en la raza blanca

(15). Distintos factores, como predisposición genética y desnutrición han sido implicados en estas diferencias raciales (16).

Tasas aumentadas de gemelos dizigóticos han sido descritas a medida que la edad materna aumenta (14) y este patrón ha sido atribuido al aumento de los niveles de FSH circulante que se produce en la mujer con la edad, lo que induce mayor estimulación folicular en las mujeres de edad superior a los 35 años (17). Sin embargo, este factor no puede jugar un papel en las gestaciones derivadas de la reproducción asistida puesto que tanto la tasa de implantación como la de gestación disminuyen a medida que aumenta la edad de la mujer, a partir de los 35 años (18).

Cierta asociación entre gemelaridad dizigótica espontánea y clases socio-económicas bajas ha sido descrita en Gran Bretaña (19). Otros factores de riesgo como talla, sobrepeso y consumo de tabaco mostraron cierta tendencia para el desarrollo de gestaciones dobles pero no mostraron significación estadística en estudios de caso-control (20, 21). No existe evidencia de que antecedentes de gestaciones múltiples de familiares de primer grado se asocie a aumento de riesgo de embarazo gemelar, aunque esta asociación parece ser más evidente para gemelos dizigóticos (21, 22). Ha sido documentada una asociación positiva entre paridad y frecuencia de gemelos dizigóticos (23).

Las gestaciones espontáneas de tres o más fetos son mucho menos frecuentes, aunque han sido observadas: Aisien y cols (24) estimaron una prevalencia de 28/1.000 para gestaciones dobles, 0,4/1.000 para gestaciones triples y 0,07/1.000 para gestaciones cuádruples entre enero de 1992 y diciembre de 1998.

2. Gestaciones múltiples como consecuencia de la inseminación intrauterina (IIU)

Diferentes autores (25-28) han demostrado que la disponibilidad de múltiples ovocitos maduros incrementa la tasa de gestación por ciclo de tratamiento. De hecho, fue afirmado (29) que la probabilidad de concebir por IIU es de 7,6% cuando sólo un folículo se desarrolla mientras que esta probabilidad aumenta a 26% cuando se desarrollan dos folículos. Paralelamente, la frecuencia de gestaciones múltiples también aumenta, mostrando una especial prevalencia de gestaciones con implantación de tres o más embriones o grandes múltiples (30, 31). Un estudio en el que fueron incluidas 320 gestaciones mostró que la frecuencia de gemelos en ciclos estimulados con citrato de clomifeno fue 11% después de IIU mientras que fue de 1,8% en concepción tras coito (32).

La frecuencia con que gestaciones múltiples han

sido observadas por diferentes autores después de hiperestimulación controlada con gonadotrofinas se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

Tasa de gestación múltiple tras IIU según distintos autores (ciclos)*

Autor/Año	Pacientes/ Ciclos	% múltiple	Observaciones
Shelden/88			HMG/hCG
Hurst/92	52*	54.5	
Wainer/93	109*	22.6	Frozen semen
Nardo/94	189*	14.8	CC/hMG/hCG
Scemama/95	85/231	20.0	No triplets
Burr/96	163/330	13.9	
Vollenhoven/96	104/247	29.0	
Abboud/97	77/204	18.2	
Khalil/01	893/2473	18.1	IUI-H
Khalil/01	305/1131	20.6	IUI-D

Se ha postulado que no existe riesgo añadido para desarrollar gestaciones múltiples en mujeres estimuladas con hMG por el hecho de la IIU (33), aunque otros autores no están de acuerdo con esta idea (34). En consecuencia, el riesgo de embarazo múltiple debe estar relacionado con la estimulación ovárica, que induce el desarrollo e múltiples folículos. Probablemente, ésta es la razón que justifica la ausencia de gestaciones múltiples cuando bajas dosis de gonadotrofinas son utilizadas para prevenir la producción de múltiples ovocitos maduros (35), considerándose que existe riesgo de gestación múltiple cuando en un ciclo estimulado pueden observarse más de 10 folículos de diámetro mayor de 11 mm.

Siendo frecuente el desarrollo folicular múltiple en mujeres jóvenes cuando se estimulan con gonadotrofinas, Valbuena y cols (36) observaron en el análisis retrospectivo de 492 ciclos con embarazo que mujeres jóvenes que desarrollan más de 6 folículos y cuyos niveles circulantes de estradiol son superiores a 1.000 pg/mL cuando son estimuladas con gonadotrofinas para IIU presentan un riesgo aumentado de gestación múltiple.

Datos concordantes fueron obtenidos por Dickey y cols (37); estos autores observaron que la tasa de gestaciones triples y grandes múltiples se relacionaban con la edad de la paciente, el nivel de estradiol circulante y el número de folículos en desarrollo con diámetro superior a 15 mm.

No obstante, se han identificado otros factores

asociados al riesgo de gestación múltiple después de estimulación ovárica e inseminación intrauterina.

Shelden y cols (38) analizaron las características de las pacientes, el manejo clínico y las características del semen en 70 ciclos con gestación en los cuales, después de IIU, 27% de gestaciones fueron múltiples. Concluyeron que la IIU con elevado número de espermatozoides móviles constituye un riesgo de gestación múltiple.

Pueden ser tomadas diferentes alternativas cuando mujeres que están siendo estimuladas con gonadotropinas para la práctica de IIU presentan factores de riesgo de gestación múltiple:

- a) Cancelar el ciclo suspendiendo la administración de hCG y aconsejando a la pareja no mantener relaciones coitales o tomar medidas contraceptivas. Esta práctica puede tener como resultado un descenso en la tasa de gestación y alterar la relación coste/beneficio de la estimulación ovárica y la IIU.
- b) Aspirar los folículos supernumerarios, como fue postulado por De Geyter y cols (39). Estos autores mostraron que aspirar transvaginalmente bajo control por ultrasonidos los folículos supernumerarios para evitar la ovulación de más de tres ovocitos maduros puede disminuir significativamente la tasa de cancelación sin disminuir la tasa de gestación.
- c) Convertir el ciclo estimulado para IIU en un ciclo para FIV con el fin de evitar la gestación múltiple limitando el número de embriones transferidos, mejorar la tasa de gestación y evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica. Esta conducta ha mostrado ofrecer buenos resultados en términos de tasa de gestación (40).

3. Gestaciones múltiples como consecuencia de fecundación in vitro (FIV)

Poco después de que la técnica de fecundación in vitro y transferencia embrionaria se mostrara eficaz se comprobó que la tasa de gestación por ciclo podía aumentar mediante la transferencia de varios embriones (41). Esta conducta tuvo como consecuencia el incremento de la tasa de gestaciones múltiples.

Los porcentajes de nacimientos de fetos vivos y de nacimientos de más de un feto en función del número de embriones transferidos en 1999 en USA se muestran en la tabla 2 (3).

Como consecuencia, todos los programas de FIV desarrollaron protocolos destinados a conseguir el desarrollo folicular múltiple (hiperestimulación ovárica controlada) con el fin de obtener numerosos ovocitos maduros y poder transferir múltiples embriones.

El National Summary and Fertility Clinic Reports de 1999 (18), que recoge todos los ciclos de FIV practicados en centros asistenciales de USA, resume las transferencias embrionarias practicadas en ese año en USA y, en función del número de embriones transferidos, las clasifica como sigue:

- 3 o más embriones: 71%
- 4 o más embriones: 36%
- 5 o más embriones: 14%

Del mismo modo, aunque en una línea más conservadora, un informe de la Sociedad Española de Fertilidad mostró que, en el 31% de los ciclos realizados en el año 2000, fueron transferidos 3 o más embriones. Tabla 3.

Como resultado de este proceder, la incidencia de gestaciones múltiples se ha duplicado en la mayor parte de los países desde la introducción y generalización de la fecundación in vitro con ciclos estimulados.

La estrategia de inducir la hiperestimulación ovárica controlada se mantiene en la mayor parte de los programas de reproducción asistida porque se sigue asumiendo que aumentar el número de embriones transferidos mejora el resultado final del tratamiento.

Durante los últimos años ha ido ganando peso la idea de que no puede considerarse la consecución del embarazo el resultado final del tratamiento de la esterilidad mediante técnicas de reproducción asistida sino que debe ser considerado como tal el nacimiento de un feto sano. A pesar de todo, aunque ha ido creciendo entre los científicos dedicados a la reproducción asistida la preocupación por las gestaciones múltiples, su evolución y su resultado perinatólogo,

Tabla 2

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

Embriones Transferidos	Unicos	Múltiples	Dobles	Triples o 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 ó más	61.3	38.7	32.6	6.1

Tabla 3

Distribución de las gestaciones. (incluye cuádruples)*

País/año	Sencillos	Dobles	Triples	Cuádruples
USA / 1999	62.6%	29.0%	8.4%*	
España / 2000	68.0%	23.3%	8.3%	0.4%

todavía la tasa de gestaciones múltiples es excesivamente alta en la mayor parte de los programas de FIV.

Las gestaciones múltiples son la consecuencia de la transferencia de numerosos embriones, independientemente del protocolo de estimulación utilizado: clomifeno (41), gonadotropinas, gonadotropinas asociadas a agonistas (42) o antagonistas (43) de GnRH.

El factor que con mayor potencia afecta positivamente la posibilidad de que se produzca una gestación múltiple es el número de embriones transferidos; por otra parte, la edad de la mujer ejerce una influencia negativa sobre el mismo efecto. De hecho, no pudo ser demostrada la participación de otros factores en el determinismo de la gestación múltiple en FIV. Sin embargo, Coetsier y Dhont (44), después de analizar 2771 ciclos de FIV, consideraron como factores asociados con un buen pronóstico, así como con un riesgo aumentado de gestación múltiple:

- edad de la mujer inferior a 36 años
- primero, segundo o tercer ciclo de FIV
- más de 3 embriones disponibles para la transferencia
- buena calidad de los embriones a transferir

Las razones por las que persiste el problema de las gestaciones múltiples en FIV fueron resumidas por el ESHRE Campus Course Report (10):

- Falta de eficiencia de la FIV
- Escaso valor del pronóstico de supervivencia embrionaria y potencial de implantación de los embriones
- Malos resultados de los programas de criopreservación embrionaria
- Insuficiente información a los pacientes sobre los riesgos de la gestación múltiple
- Carga emocional y económica de la FIV que lleva a mejorar los resultados a costa de aceptar los riesgos
- No participación de los especialistas de reproducción en la atención obstétrica: falta de información directa de los resultados obstétricos
- Expresión de los resultados de la FIV en términos de tasa de gestación en lugar de en términos de recién nacidos sanos
- Falta de insistencia de los editores de revistas para que los resultados se expresen en términos de embarazos simples y nacidos sanos
- Ausencia de normas de actuación serias concerniendo a la transferencia embrionaria y a la hiperestimulación ovárica
- Falta de normas reguladoras

II. Gestación múltiple. Riesgos y resultado

Una vez establecida, la evolución de una gestación múltiple puede implicar una reducción fetal, con la supervivencia de uno o más fetos; la reducción puede ser espontánea (el fenómeno llamado "embrión evanescente") o el resultado de una reducción selectiva instrumental. Un aborto, con la pérdida de la gestación, o una gestación ectópica (de uno o más embriones) o heterotópica pueden también producirse.

Las gestaciones evolutivas presentan riesgos específicos para la madre y el feto y el resultado es un aumento tanto de la morbilidad materna y de la morbimortalidad perinatal, como de problemas a largo plazo para los nacidos vivos.

Los riesgos maternos de la gestación múltiple incluyen hipertensión, toxemia, diabetes gestacional, parto prematuro y hemorragias genitales (45).

Los riesgos para los nacidos de gestaciones múltiples pueden ser serios y duraderos; incluyen prematuridad, bajo peso al nacimiento, alteraciones de la madurez pulmonar, hemorragias intracraneales, parálisis cerebral, (45)

1. Reducción embrionaria espontánea

Independientemente del número de embriones inicialmente implantados, uno de ellos puede morir y desaparecer espontáneamente. La desaparición espontánea de uno o más embriones, fenómeno conocido como "embrión evanescente", ha sido evidenciada por distintos autores y también ha sido descrita como consecuencia de una reducción embrionaria selectiva (instrumental) (46).

La tabla 4 muestra un resumen de una revisión inicial publicada por Landy y cols (47); estos autores analizaron nueve publicaciones y señalaron que las tasas de desaparición van de 0% a 78%, en dependencia de la población analizada y de la época y periodicidad de la ecografía. Poco después, el mismo grupo observó una tasa de evanescencia de 21,2% entre las gestaciones dobles y una frecuente asociación con hemorragias genitales(7).

Probablemente la prevalencia de evanescencia embrionaria se relaciona con el número inicial de embriones implantados y ha sido evaluada en un 50%, pariendo el 31,6% como gemelos y el 18,4% como únicos de los casos en que, inicialmente hubo tres embriones implantados con latido fetal (48). Otros autores estimaron la frecuencia en 25,7% (49).

Sulak y Dodson (50) confirmaron, mediante estudio histológico de la placenta, la desaparición de dos de los embriones de una gestación triple en la que só-

Tabla 4
Frecuencia del fenómeno del embrión evanescente de acuerdo con distintos autores

Autor/ Año	Nº embarazos	Nº embarazos múltiples	Nº embriones evanescentes	% embriones evanescentes	Consideraciones
Landy/ 86	1000			21.20	
Sulak/ 86		1	1		
Jauniaux/ 88		10	10		Patología
Saidi/ 88		3	2		1 feto papiráceo
Gerdts/ 89	1172		13		Sangrado
Nakamura/ 90	519	14	10		Estacionalidad
Hershlag/ 90		27	4		
Huter/ 90			3		Sem 11
Rudniki/ 91		1	1		Tetraploidía
Kapur/ 91			1		Sirenomelia
Callen/ 91			1		Triploidía
Kelly/ 91		40		33.00	Baja hCG 46% después de latido fetal +
Nerlich/ 92			15		Identificable remnants
Post/ 92			1		Placenta quimérica
Falik-Borenstein/ 94			1		Placenta quimérica
Manzur/ 95	38	38 triples		50.00	
Palermo/ 95	84	37	5		
Malinowski		136	35	25.70	

lo un feto nació a término. Estos hallazgos fueron confirmados pocos años después en 10 de 15 placentas examinadas con este propósito (51).

Puesto que el único signo del fenómeno del embrión evanescente parece ser la hemorragia durante el primer trimestre (52-54), ha sido recomendado no practicar legrados sin realizar un correcto examen por ecografía en caso de hemorragia vaginal. Con el fin de establecer el pronóstico, es importante diferenciar entre gestaciones monozigóticas y dizigóticas (55). Sin embargo, los síntomas clínicos son frecuentemente difíciles de analizar, como ocurre cuando se produce el desprendimiento de la placenta de uno de los gemelos (56).

Se han observado fetos papiráceos en el seguimiento de embriones evanescentes (53, 55).

La prevalencia del fenómeno del embrión evanescente varía según diferentes autores. Gerdts y cols (54) observaron gestaciones gemelares en una cada 51 gestaciones examinando 1172 embarazos precoz-

mente mediante ultrasonidos; 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.

Del análisis de 519 gestaciones entre las que se consideró que el fenómeno del embrión evanescente ocurrió 10 veces, se postuló la existencia de estacionalidad, siendo las tasas mayores entre octubre y diciembre (57).

Una de las razones para que se produzca el fenómeno de la evanescencia embrionaria podría ser la presencia de un cariotipo anormal, como en los casos observados por Rudnicki y cols (58) y Reddy y cols (59).

Han sido descritas asociaciones entre el fenómeno de la evanescencia embrionaria y otras anomalías fetales, como sirenomelia (60), placenta triploide (61) y placenta quimérica (62).

Practicando determinaciones seriadas de hCG y exploraciones por ultrasonidos a 40 pacientes que

concibieron y mostraron dos sacos, pudo concluirse que el fenómeno de la evanescencia embrionaria se produce en una amplia proporción de embarazos múltiples, que la actividad cardíaca fetal no es un predictor válido de la continuidad de la viabilidad fetal en gestaciones tempranas múltiples y 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 caracteriza a las gestaciones múltiples normales (63).

El examen morfológico de la placenta mostró que placentas pluricoriónicas estuvieron presentes en todos los casos; ello hace posible que el fenómeno del gemelo evanescente pueda ser considerado responsable de una eventual incompatibilidad sanguínea durante subsecuentes gestaciones (51). La tabla 5 resume estos estudios.

Se ha especulado que el fenómeno del gemelo evanescente y los potenciales trastornos hemodinámicos que, como consecuencia, pueden producirse en el feto superviviente pueden ser un factor etiológico de malformaciones del desarrollo cortical (64).

Un estudio destinado a analizar prospectivamente los marcadores psicológicos y fisiológicos del estrés y determinar si están relacionados con el resultado del embarazo concluyó que existe poca asociación entre los marcadores de estrés psicológico y las concentraciones de las hormonas del estrés. Del mismo modo, no parece que altos niveles de ansiedad y estrés resulten en un resultado adverso de la gestación, incluyendo el fenómeno de la evanescencia embrionaria (65).

En una importante revisión, Dickey y cols (66) analizaron los datos prospectivos sobre 709 gestaciones múltiples y 5962 gestaciones únicas.

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.

Los fetos supervivientes pesaron menos y nacieron antes que los de gestaciones no reducidas con el mismo número inicial de fetos.

Puesto que el gemelo evanescente es un fenómeno especialmente frecuente en las gestaciones triples, de las que, en el 50%, se experimenta la pérdida de, al menos, uno de los fetos, se ha considerado que tal fenómeno constituye una de las razones para limitar el número de embriones a transferir (48).

2. Reducción embrionaria instrumental (reducción selectiva)

La implantación de múltiples embriones y su consecuencia, la gestación múltiple, pueden observarse

con la aplicación de cualquier tratamiento de la esterilidad, siempre y cuando se haya estimulado el desarrollo folicular (exclusivamente, en el caso del coito programado y la inseminación) o se haya transferido varios embriones al útero.

Habida cuenta de que estas gestaciones múltiples suponen importantes riesgos tanto para la madre como para los fetos y que pueden ser consideradas una situación indeseable de origen yatrogénico, es razonable que se intentara buscar una solución médica aceptable, tanto desde el punto de vista clínico como ético.

Es obvio señalar que los posibles desenlaces a esta situación son el aborto espontáneo, la evanescencia embrionaria, la reducción instrumental y la evolución de la gestación. Esta última, con frecuencia, alcanza un desenlace funesto (67) aun cuando una cuidadosa valoración haga desestimar la reducción instrumental.

La reducción embrionaria selectiva ha sido utilizada tanto después de la práctica de una inducción de ovulación (68), como después de la práctica de FIV o GIFT. También se ha recurrido a ella después de la donación de ovocitos a mujeres de edad avanzada (69).

El intento de reducir el número de embriones de forma que la gestación pudiera seguir desarrollándose con menores riesgos se ha intentado mediante aspiración transcervical selectiva guiada por ecografía y mediante punción, tanto abdominal como transvaginal, guiadas por ecografía.

Dommergues y cols (70) realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 15 gestaciones triples, 29 cuádruples y 13 quíntuples o más. Comprobaron que la aspiración transcervical ocasionaba el doble de abortos (23%) que la punción abdominal; en 40 de sus casos se produjo el nacimiento de, al menos, un feto vivo. Concluyeron que la prematuridad era función del número de embriones mantenidos y que la reducción es un claro beneficio para gestaciones cuádruples.

Sin embargo, la técnica más utilizada ha llegado a ser la punción ecoguiada por vía transvaginal, con (71) y sin inyección de CIK (46).

En ocasiones, la reducción es clínicamente necesaria, como en el caso de la gestación descrita por Leach y cols (72), en la que coexistían un embrión de implantación eutópica con otro de implantación cornual.

Distintos autores han llegado a la conclusión de que la reducción embrionaria selectiva es una técnica sencilla, que no compromete el futuro de los embriones restantes y que mejora el pronóstico de la gestación múltiple; en este sentido, Vauthier-Brouzes y cols (73) señalaron que es necesaria en las gestacio-

nes cuádruples y que debe ser ofrecido a las gestaciones triples.

La reducción embrionaria instrumental suele practicarse en torno a la semana 9 de gestación, aunque ha sido afirmado que es mejor tolerada, desde el punto de vista emocional y religioso si se practica en la semana séptima, en la que las pérdidas fetales fueron evaluadas en un 5% (74).

Maymon y cols revisaron 804 gestaciones múltiples de la literatura (75), afirmando que la reducción instrumental es una de las pocas opciones razonables para resolver el problema de la gestación múltiple. Por otra parte, señalaron que, si la vía vaginal ofrece mejores resultados fetales, la vía abdominal produce menos complicaciones maternas.

Evans y cols llevaron a cabo un estudio colaborativo multinacional incluyendo 1789 casos. Señalaron que se produce la pérdida del embarazo en 7,7% a 22,9% de los casos, en dependencia del número inicial de embriones implantados y el parto antes de la semana 24 en 9% a 22,9% de casos (76).

Fasouliotis y cols (77) revisaron 1453 reducciones embrionarias instrumentales de la literatura. Concluyeron que, si bien es una maniobra útil y sin riesgos, todavía presenta problemas éticos. Afirmaron que deben ser evitadas las gestaciones múltiples.

Kadhel y cols (78) llevaron a cabo un estudio retrospectivo, comparando la evolución de gestaciones triples reducidas a dobles con la evolución de gestaciones triples no reducidas. Aunque las gestaciones reducidas sufrieron menor porcentaje de cesáreas y los nacidos de estas gestaciones requirieron menos hospitalización en intensivos neonatales, la mortalidad perinatal fue similar en ambos grupos. Concluyeron que la reducción embrionaria no representa un decisivo beneficio, sino más bien una posibilidad ofrecida a las parejas que puede ser útil para evitar los problemas psicológicos, sociales y económicos del nacimiento de triples.

Papiernik y cols (79) señalaron que la reducción embrionaria instrumental disminuye las complicaciones pero tiene efectos secundarios considerables y que las medidas preventivas, como controlar la inducción de ovulación y no transferir más de dos embriones, serían más efectivas y no invasivas.

Si Dickens y cols (80) han afirmado que el problema de la reducción embrionaria no está resuelto desde el punto de vista ético, Yaron y cols (81), después de un estudio retrospectivo comparativo, llegaron a la conclusión de que la reducción de triples a dobles reduce significativamente los riesgos de prematuridad y bajo peso y se asocia también a una disminución de las pérdidas gestacionales. En consecuencia, la reduc-

ción parece una práctica médica justificada desde el punto de vista médico y desde el punto de vista ético de respeto a la autonomía de los pacientes.

Para Sebire y cols (82) la reducción puede no mejorar la probabilidad de vivir pero se justifica porque disminuye la tasa de discapacidad.

3. Gestación ectópica y heterotópica

Ha sido señalado por Diallo y cols (83) que la tasa de gestación ectópica ha aumentado como consecuencia del desarrollo de las técnicas de reproducción asistida.

El primer embarazo obtenido en la especie humana mediante fecundación *in vitro* por Steptoe y Edwards en 1976 se trató de una gestación ectópica.

La prevalencia de la gestación ectópica como resultado de concepciones espontáneas se sitúa entre el 1,4% y el 1,6%, mientras que la misma como resultado de la aplicación de técnicas de reproducción asistida se sitúa entre el 4% y el 14%, en dependencia de las series (84, 85)

La tasa de gestaciones ectópicas obtenida al analizar los datos del registro francés de reproducción asistida entre 1986 y 1990 resultó ser de 5,8% (86) y la observada por Marcus y col (87) fue de 4,5%.

Hulvert y cols (88) analizaron retrospectivamente 618 gestaciones entre las que se produjeron 23 ectópicas (3,7%), de los cuales 7 fueron heterotópicas (1,14%). Concluyeron que se trata de una complicación frecuente y sería aunque el pronóstico es bueno: en 78% de los casos se produjo el parto de un feto a término.

Strandell y cols (89), en un estudio retrospectivo de cohorte en el que incluyeron 275 mujeres que gestaron tras FIV, observaron 29 gestaciones ectópicas (4,5%), de las que dos fueron heterotópicas. Señalaron como factores de riesgo mostrando correlación: factor tubárico, varias intervenciones abdominales previas, ectópico o infección pélvica previas, presencia de hidrosalpinx o fibroma y tipo de catéter de transferencia utilizado. Mediante regresión logística identificaron dos factores con carácter predictivo: el factor tubárico y la miomectomía previa.

Analizadas retrospectivamente 152 gestaciones tras FIV, 142 tras IIU y 45 tras tuboplastia (90), la prevalencia de embarazo ectópico fue de 2% tras FIV, 1,4% tras inseminación intrauterina y de 29% tras cirugía de reconstrucción tubárica. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Abramov y cols (91), autores que observaron una tasa de ectópico de 1,9% entre 163 pacientes gestantes que mostraban un cuadro severo de hiperestimulación ovárica.

cuencia de placentación monocorial en el grupo de gestaciones espontáneas.

Makhseed y cols (96) evaluaron retrospectivamente la evolución de 31 gestaciones dobles, 22 triples y 5 cuádruples que se produjeron tras FIV o ICSI y las compararon con 58 simples obtenidas después de los mismos procedimientos.

Las complicaciones tempranas fueron: 47 abortos (23,7%), 4 embarazos ectópicos (1,9%) y una mola.

Se produjo la reducción espontánea en el 20,6% de las gestaciones dobles, el 45,5% de las gestaciones triples y el 40% de las cuádruples.

Hubo significativamente más complicaciones en las gestaciones triples que en las simples y dobles, incluyendo amenaza de aborto, pre-eclampsia, hemorragia anteparto, hospitalización y parto prematuro. La tasa de cesárea fue mayor en las gestaciones triples o de mayor orden.

Las complicaciones neonatales relacionadas con prematuridad; morbilidad y mortalidad fueron significativamente más frecuente en triples.

Han sido llevados a cabo estudios en los que se compara la evolución de las gestaciones triples con la de las cuádruples y quíntuples. Así, Skrablin y cols (100) compararon la evolución de 52 gestaciones triples con la de 9 gestaciones cuádruples y 3 quíntuples atendidas a lo largo de 12 años.

Aunque la edad gestacional media al parto no fue significativamente distinta, el peso de cuádruples y quíntuples al nacer fue significativamente menor. Las complicaciones, incluido el retraso de crecimiento intrauterino se distribuyeron igual entre los grupos.

Mortalidad neonatal y perinatal fueron significativamente mayores en cuádruples y quíntuples que en triples. Sorprendentemente, la supervivencia de los fetos retrasados fue mejor que la de los eutróficos.

La tasa de pérdidas fue de 11,5% para triples y 16,7% para cuádruples y quíntuples.

Concluyeron que, siendo la tasa de de pérdidas similar en las gestaciones que evolucionaron espontáneamente a la de aquéllas en que se practicó una reducción embrionaria, la conducta expectante y conservadora en centros especializados es una solución prudente.

Abadía y cols (98) analizaron retrospectivamente la evolución de 232 ciclos de donación de ovocitos practicadas entre 1988 y 1993.

De 232 gestaciones nacieron 151 niños (20% nacidos vivos) y 81 se perdieron (57 antes de la semana 8 y 17 después); hubo 7 embarazos ectópicos y dos bioquímicos.

En 169 casos hubo inicialmente un saco intrauterino, terminando en 102 partos simples (39,6% de pér-

didias). En 47 casos hubo inicialmente dos sacos intrauterinos, terminando en 11 partos sencillos y 32 partos dobles (8,5% de pérdidas). En 7 casos hubo inicialmente 3 sacos, terminando en 3 partos dobles (1 reducción selectiva) y 3 partos triples (14,3% de pérdidas).

La tasa de aborto fue significativamente mayor en las mujeres con fallo ovárico prematuro.

Hubo hemorragias durante el primer trimestre en el 12% de las gestaciones, en el 1,5% durante el segundo y en el 2% durante el tercero.

Se desarrolló una hipertensión gravídica 32 mujeres; en 22 casos se trató de gestantes con feto único, en 7 casos de gestaciones dobles y en 3 casos de gestaciones triples.

El parto fue pre-término en el 13% de las gestaciones simples; en éstas, 18% de los fetos pesaron menos de 2.500 g y 15% de los fetos fueron pequeños para la edad gestacional.

El parto fue instrumental en el 85% de los casos y fue practicada una cesárea en el 68% de los mismos. Hubo 12% hemorragias post-parto.

Concluyeron que las mujeres que gestan tras donación de ovocitos son de alto riesgo obstétrico, especialmente las que tienen fallo ovárico prematuro, por la incidencia elevada de fetos pequeños para la edad gestacional. También presentan riesgo elevado para hipertensión gravídica y hemorragia post-parto.

La prematuridad y las alteraciones fetales que se asocian a la misma constituyen uno de los problemas más importantes entre los que se observan en las gestaciones múltiples. Probablemente, por esta razón, se ha intentado prevenir la misma o retrasar el parto en la medida de lo posible.

Matalliotakis y cols (101) presentaron el caso de una mujer de 24 años que sufrió una rotura prematura de membranas en la semana 24 de una gestación triple, pariendo un feto el mismo día. Mantenido en observación bajo tratamiento antibiótico, parió los 2 fetos restantes en la semana 32.

Concluían los autores que la conducta expectante es factible en estos casos.

Biard y col(102) presentaron 3 casos de manejo conservador de la gestación después del aborto de un feto. El parto de los restantes se retrasó 63, 44 y 22 días, respectivamente.

Sólo se observó una muerte intrauterina y la evolución postnatal de los 5 fetos restantes fue satisfactoria. No hubo complicaciones maternas ni secuelas y los autores concluyeron que es una técnica viable.

Trivedi y cols (103) analizaron 45 casos publicados en lengua inglesa, resumiendo la experiencia en conducta expectante y conservadora ante el segundo

El embarazo ectópico es una complicación que, con frecuencia, plantea especiales dificultades diagnósticas ya que puede asociarse a cuadros de hiperestimulación, a gestación múltiple y, en el caso de los heterotópicos, pueden coexistir con gestaciones eutópicas, como en el caso publicado por Mascarenhas y cols (92), en el que se asociaron una gestación cuádruple con hiperestimulación ovárica severa y gestación tubárica.

No obstante estas dificultades, ha sido afirmado que el embarazo ectópico es la única enfermedad entre las que comprometen la vida cuya frecuencia ha aumentado y cuya mortalidad ha disminuido. El aumento por las técnicas de reproducción asistida; la disminución por la mejor calidad ecógrafos, la mayor sensibilidad de las determinaciones de β HCG y mayor seguimiento de las gestantes tras FIV (93).

4. Aborto

La prevalencia del aborto clínico es superior en las gestaciones que se producen como consecuencia de la aplicación de técnicas de reproducción asistida en relación con las gestaciones resultado de concepciones espontáneas.

La tasa de aborto en las gestaciones múltiples resultado de tratamientos mediante reproducción asistida es netamente superior a la de las gestaciones con un único embrión implantado cuando son consecuencia de las mismas técnicas.

Ha sido señalado que la tasa de aborto clínico es menor tras ICSI (11%) que tras FIV clásica (24%), lo que justificaron Orvieto y cols por la menor edad de las mujeres que se tratan mediante ICSI (94). Sin embargo, este hallazgo no concuerda por el de Westergaard y cols (95), al analizar los datos del registro danés de reproducción asistida (1994 y 1995), en el que la tasa de aborto clínico fue de 25%.

Tasas de aborto similares (23,7%) han sido señaladas en el caso de gestaciones múltiples (96).

La tasa de aborto clínico es también elevada en mujeres que asocian a la gestación tras FIV un síndrome de hiperestimulación ovárica severo: en el estudio de Abramov y cols (91) la tasa de aborto fue de 29%.

El aborto en mujeres de edad avanzada que gestan tras donación de ovocitos ha sido evaluado por Sauer y cols (97). Estos autores analizaron 103 gestaciones obtenidas en mujeres mayores de 45 años. La edad media de las donantes fue 30,3 años. Hubo 17 abortos preclínicos (gestaciones bioquímicas) y 12 abortos clínicos, lo que supone una tasa de 11,65% para el aborto clínico.

La tasa de aborto fue muy superior en el estudio de Abadía y cols sobre mujeres gestantes tras donación de ovocitos, en el que, de un total de 169 gestaciones simples, la tasa de aborto superó el 30% (98).

Una prevalencia semejante (29,8%) fue observada por Abramov y cols (91) entre 163 gestantes con síndrome de hiperestimulación severo.

La práctica de reducciones embrionarias instrumentales o selectivas pueden tener como consecuencia que se produzcan abortos, es decir, que, tras la aspiración o la punción embrionarias, se produzca la pérdida total de la gestación. Dommergues y cols (70) estimaron que el aborto se produjo en un 23% de los casos en que se practicó la reducción por aspiración transcervical y en un 11% de los casos en que se practicó por punción embrionaria, vía abdominal. Un porcentaje similar fue observado por Bollen y cols (71).

En ocasiones el aborto puede no ser espontáneo, sino una interrupción de la gestación, necesaria por la complicación de una reducción instrumental, como en el caso descrito por Gonen y cols (68), en el que se produjo una corioamnionitis, al practicarse una reducción embrionaria instrumental.

5. Gestación evolutiva

Fitzsimmons y cols (99) desarrollaron un estudio retrospectivo comparativo de cohortes, partiendo de la hipótesis de que las gestaciones múltiples fruto de la reproducción asistida evolucionan mejor que las naturales.

Incluyeron 72 casos (56 dobles y 16 triples) de gestación múltiple tras reproducción asistida y 124 casos de gestación múltiple espontánea (108 dobles y 16 triples) de similares edad, paridad, número de fetos y salud materna.

La mortalidad perinatal fue significativamente mayor en gestaciones dobles espontáneas; no fueron observadas diferencias en gestaciones triples.

La edad gestacional al diagnóstico fue significativamente menor en reproducción asistida.

La tasa de cerclaje y el número de visitas prenatales fueron significativamente mayores en reproducción asistida.

La edad gestacional al parto, el peso fetal al nacimiento, las tasas de parto prematuro y de rotura prematura de membranas y la incidencia de hipertensión y diabetes gestacional fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias en morbilidad neonatal.

Concluyeron que las diferencias observadas pueden ser debidas mayor atención prenatal en las gestaciones tras reproducción asistida y a la mayor fre-

gemelo cuando el primero se ha parido: tocolisis, cerclaje, antibióticos, etc.

Señalaron las siguientes observaciones:

- La rotura prematura de membranas es la primera causa de parto del primer feto.
- El tiempo medio de retención del superviviente segundo fue de 48,9+/-37,9 días y el de los muertos retenidos de 25,7+/-31,6 días.
- La retención fue de 45 días si se usaron tocolíticos y de 37 días si no se usaron.
- Si se practicó cerclaje el segundo se retuvo 52 días y si no se practicó 34 días.
- Tocolisis, cerclaje y antibióticos profilácticos no modifican significativamente el resultado para el feto retenido.
- La tasa de supervivencia del primer nacido es muy pobre en relación con la del segundo y tercero.
- Tanto mayor fue el periodo de retención, tanto mejor fue la supervivencia.
- Peso, gestaciones previas y sexo del/los fetos retenidos modifican su supervivencia significativamente.

En resumen:

- La prevalencia de la gestación múltiple en reproducción asistida es excesiva
- La gestaciones múltiples conllevan un significativo incremento de las complicaciones maternas y fetales
- Prematuridad y bajo peso no sólo implican un gran incremento de la morbimortalidad fetal sino que, además, ocasionan enormes gastos sanitarios.
- La reducción embrionaria es un procedimiento aceptable, aunque no exento de complicaciones y, para muchos, presenta problemas éticos no definitivamente resueltos.
- Es necesario disminuir la tasa de gestaciones múltiples consecuencia de las técnicas de reproducción asistida pero, no siendo la reducción embrionaria instrumental un procedimiento inócua, se hace necesario disminuir el número de embriones en la transferencia. Para ello es necesario seleccionar el embrión a transferir con un mínimo de garantías, para no disminuir excesivamente la tasa de gestación en reproducción asistida.

BIBLIOGRAFIA

1. **Keith L, Oleszczuk J.:** Iatrogenic multiple birth, multiple pregnancy and assisted reproductive technologies. *Int J Gynecol Obstet*, 1999; 64: p. 11 - 25
2. **Control, C.f.D.:** Contribution of Assisted Reproductive Technology and Ovulation-Inducing Drugs to Triplet and Higher-Order multiple Births- United States, 1980-1997. 2001; Centers for Disease Control: Atlanta.
3. **Control, C.f.D.:** 1997 assisted reproductive technology success rates, national summary and fertility clinics reports. 1999; Centers for Disease Control: Atlanta.
4. **Templeton A, Morris J.:** Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med*, 1998; 339: p. 573 - 577.
5. **Bortolus R, et al.:** The epidemiology of multiple births. *Hum Reprod Update*, 1999; 5: p. 179 - 187.
6. **Luke B.:** The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infants characteristics, 1973-1990. *Obstet Gynecol*, 1994; 84: p. 101 - 106.
7. **Landy H, Keith L.:** The vanishing twin: a review. *Hum Reprod Update*, 1998; 4: p. 177-183.
8. **Tong S, Short R.:** Dizygotic twinning as a measure of human fertility. *Hum Reprod*, 1998; 13: p. 95 - 98.
9. **Westergaard T, et al.:** Population based study of rates of multiple pregnancies in Denmark. *Br Med J*, 1997; 314: p. 775 - 779.
10. **Crosignani P, Rubin B, and T.E.C.W Group.:** Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod*, 2000; 15: p. 1856 - 1864.
11. **Lichtenstein P, Olauson P, Kallen A.:** Twin births to mothers who are twins. *Br Med J*, 1998; 312: p. 879 - 881.
12. **Rijnders P, Jansen C.:** The predictive value of day 3 embryo morphology regarding blastocyst formation, pregnancy and implantation rate after day 5 transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 1998; 13: p. 2869 - 2873.
13. **Lambalk C, De Koning C.:** Interpretation of elevated FSH in the regular menstrual cycle. *Maturitas*, 1998; 30: p. 215 - 220.
14. **Bulmer M.:** The biology of twinning in man. 1970; Oxford: Clarendon Press.
15. **Statistics, N.C.f.H.S.V.a.H.:** Health and demographic characteristics of twin births: United states, 1988, DHHS Publication No. (PHS) 92-1928: Hyatsville, Maryland.
16. **Danforth D.:** Danforth's Obstetrics and Gyneology. 6th edn. ed. 1990; Philadelphia: JB Lippincott Co.
17. **Bonnelykke B.:** Maternal age and parity as predictors of human twinning. *Acta Genet Med Gemellol*, 1990; 39: p. 329 - 334.
18. **Report, C.o.G.M.E.F.:** Women and Medicine. 1995; US Department of Health and Human Services.
19. **Murphy M, Botting B.:** Twinning rates and social class in Great Britain. *Arch Dis Child*, 1989; 64: p. 272 - 274.

20. **Kapidaki M, et al.:** Coffee intake and other factors in relation to multiple deliveries: a study in Greece. *Epidemiology*, 1995; 6: p. 294 - 298.
21. **Parazzini F, et al.:** Coffee and alcohol intake, smoking and risk of multiple pregnancy. *Hum Reprod*, 1996; 11: p. 2306 - 2309.
22. **Hemon D, Berger C, Lazar P.:** Twinning following oral contraceptive discontinuation. *Int J Epidemiol*, 1981; 10: p. 319 - 328.
23. **Nylander P.:** The factors that influence twinning rates. *Acta Genet Med Gemellol*, 1981; 30: p. 189 - 202.
24. **Aisien A, Rolarewaju R, Imade G.:** Twins in Jos Nigeria: a seven-year retrospective study. *Med Sci Monit*, 2000; 12: p. 945 - 950.
25. **Melis G, et al.:** Pharmacologic induction of multiple follicular development improves the success rate of artificial insemination with husband's semen in couples with male-related or unexplained infertility. *Fertil Steril*, 1987; 47: p. 441 - 445.
26. **Fioretti P, et al.:** Induction of multiple follicular development as a therapy for unexplained or male-related infertility. *Gynecol Endocrinol*, 1989; 3: p. 45 - 53.
27. **Horbay G, Cowell C, Casper R.:** Multiple follicular recruitment and intrauterine insemination outcomes compared by age at diagnosis. *Hum Reprod*, 1991; 6: p. 947 - 952.
28. **Aboulghar M, et al.:** Ovarian superstimulation and intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril*, 1993; 60: p. 303 - 306.
29. **Tomlinson M, et al.:** Prognostic indicators for intrauterine insemination. *Hum Reprod*, 1996; 11: p. 1892 - 1896.
30. **Friedman A.:** Sextuplet pregnancy after human menopausal gonadotropins superovulation and intrauterine insemination. A case report. *J Reprod Med*, 1990; 35: p. 113 - 115.
31. **Phipps W, Evans M.:** Combined intrafallopian/intrauterine reduction of a quintuplet gestation. *Fertil Steril*, 1991; 55: p. 1189 - 1191.
32. **Sampson J, et al.:** Gender after artificial induction of ovulation and artificial insemination. *Fertil Steril*, 1983; 40: p. 481 - 484.
33. **Johnson L, Hemmings R, Tulandi T.:** Comparison of intrauterine insemination, intracervical insemination, and timed intercourse in women treated with human menopausal gonadotropin. *Int J Fertil*, 1992; 37: p. 218 - 221.
34. **Tur R, et al.:** Comparison of the role of cervical and intrauterine insemination techniques on the incidence of multiple pregnancy after artificial insemination with donor sperm. *J Assist Reprod Genet*, 1997; 14: p. 250 - 253.
35. **Balasz J, et al.:** Triggering of ovulation by a gonadotropin releasing hormone agonist in gonadotropin-stimulated cycles for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome and multiple pregnancy. *Gynecol Endocrinol*, 1994; 8: p. 7 - 12.
36. **Valbuena D, et al.:** Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian stimulation and intrauterine insemination with gonadotropins. *J Assist Reprod Genet*, 1996; 13: p. 663 - 668.
37. **Dickey R, et al.:** Relationship of follicles number and estradiol levels to multiple implantation in 3,608 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*, 2001; 75: p. 69 - 78.
38. **Shelden R, et al.:** Multiple gestation is associated with the use of high sperm numbers in the intrauterine insemination specimen in women undergoing gonadotropin stimulation. *Fertil Steril*, 1988; 49: p. 607 - 610.
39. **De Geyter C, De Geyter M, Nieschlag E.:** Low multiple pregnancy rates and reduced frequency of cancellation after ovulation induction with gonadotropins, if eventual supernumerary follicles are aspirated to prevent 40. Martin J, et al.: The pregnancy rates of cohorts of idiopathic infertility couples gives insights into the underlying mechanism of infertility. *Fertil Steril*, 1995; 64: p. 98 - 102.
41. **Kerin J, 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: p. 129 - 142.
42. **McKenna K, et al.:** Combined treatment with gonadotropin releasing hormone agonist and gonadotropins in poor responders to hyperstimulation for in vitro fertilization (IVF): clinical and endocrine results. *Aust New Zealand J Obstet Gynaecol*, 1989; 29: p. 428 - 432.
43. **Olivennes F, et al.:** Triggering of ovulation with GnRH agonist in patients treated with a GnRH antagonist during the stimulation cycle. *Contracept Fertil Sex*, 1995; 23: p. S18.
44. **Coetsier T, Dhont M.:** Embryo transfer and multiple gestation. Avoiding multiple pregnancies in in-vitro fertilization: who's afraid of single embryo transfer? *Hum Reprod*, 1998; 13: p. 2663 - 2670.
45. **Elster N, I.f. Science, and T.w.g.o.r. technology.:** Less is more: the risks of multiple births. *Fertil Steril*, 2000; 74: p. 617-623.
46. **Ibérico G, et al.:** Embryo reduction of multifetal pregnancies following assisted reproduction treatment: a modification of the transvaginal ultrasound-guided technique. *Hum Reprod*, 2000; 15: p. 2228 - 2233.
47. **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.
48. **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.
49. **Malinowski W.:** Zgon wewnątrzmaciczny jednego z płodów w I trymestrze ciąży wielopłodowej (Intrauterine death of one fetus during the first trimester in multiple gestation). *Ginekol Pol*, 2001; 2: p. 541-546.
 50. **Sulak LE, Dodson MG.:** The vanishing twin: pathologic confirmation of an ultrasonographic phenomenon. *Obstet Gynecol*, 1986; 68: p. 811-815.
 51. **Nerlich A, Wisser A, Krone S.:** (Placental findings in "vanishing twins"). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1992; 52: p. 230-234.
 52. **Jauniaux E, et al.:** Clinical and morphologic aspects of the vanishing twin phenomenon. *Obstet Gynecol*, 1988; 72: p. 577-581.
 53. **Saidi MH.:** First-trimester bleeding and the vanishing twin. A report of three cases. *J Reprod Med*, 1988; 33: p. 831-834.
 54. **Gerds E, and 109.:** Ultralyddiagnostikk ved abort av en tvilling. "Vanishing twin"-fenomenet. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1989; 109: p. 3328-3329.
 55. **Jackson J, Benirschke K.:** The recognition and significance of the vanishing twin. *J Am Board Fam Pract*, 1989; p. 58-63.
 56. **Biskup I, Malinowski W.:** Ultrasound in abruptio placentae praecox of the second twin. 'Boomerang phenomenon'. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1994; 73: p. 515-516.
 57. **Nakamura I, et al.:** Seasonality in early loss of one fetus among twin pregnancies. *Acta Genet Med Gemellol*, 1990; 39: p. 339-344.
 58. **Rudnicki M, Vejerslev LO, Junge J.:** The vanishing twin: morphologic and cytogenetic evaluation of an ultrasonographic phenomenon. *Gynecol Obstet Invest*, 1991; 31: p. 141-145.
 59. **Reddy K.S, et al.:** The vanishing twin: an explanation for discordance between Chorionic villus karyotype and fetal phenotype. *Prenat Diagn*, 1991; 11: p. 679-684.
 60. **Kapur RP, et al.:** Sirenomelia associated with a "vanishing twin". *Teratology*, 1991; 43: p. 103-108.
 61. **Callen DF, et al.:** A normal 46,XX infant with a 46,XX/69,XXY placenta: a major contribution to the placenta is from a resorbed twin. *Prenat Diagn*, 1991; 11: p. 437-442.
 62. **Post JG, Nijhuis JG.:** Trisomy 16 confined to the placenta. *Prenat Diagn*, 1992; 12: p. 1001-1007.
 63. **Kelly M, et al.:** Human chorionic gonadotropin rise in normal and vanishing twin pregnancies. *Fertil Steril*, 1991; 56(2): p. 221-224.
 64. **Brodtkorb E, Myhr G, Gimse R.:** Is monochorionic twinning a risk factor for focal cortical dysgenesis? *Acta Neurol Scand*, 2000; 102: p. 53-59.
 65. **Milad MP, et al.:** Stress and anxiety do not result in pregnancy wastage. *Hum Reprod*, 1998; 13: p. 2296-2300.
 66. **Dickey R, et al.:** Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186: p. 77 - 83.
 67. **Check J, Schubert B, Chase J.:** Fetal outcome of triplets in a Turner mosaic. *J Perinat Med*, 1993; 21: p. 279 - 283.
 68. **Gonen Y, Blankier J, Casper R.:** Transvaginal ultrasound in selective embryo reduction for multiple pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1990; 75: p. 720 - 722.
 69. **Sauer M, Paulson R.:** Quadruplet pregnancy in a 51-year-old menopausal woman following oocyte donation. *Hum Reprod*, 1993; 8: p. 2243 - 2244.
 70. **Dommergues M, et al.:** Embryo reduction in multifetal pregnancies after infertility therapy: obstetrical risks and perinatal benefits are related to operative strategy. *Fertil Steril*, 1991; 55: p. 805 - 811.
 71. **Bollen N, et al.:** Embryo reduction in triplet pregnancies after assisted procreation: a comparative study. *Fertil Steril*, 1993; 60: p. 504 - 509.
 72. **Leach R, Ney J, Ory S.:** Selective embryo reduction of an interstitial heterotopic gestation. *Fetal Diagn Ther*, 1992; 7: p. 41 - 45.
 73. **Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G.:** Selective reduction in multifetal pregnancies: technical and psychological aspects. *Fertil Steril*, 1992; 57: p. 1012 - 1016.
 74. **Itskovitz-Eldor J, et al.:** Transvaginal embryo aspiration - a safe method for selective reduction in multiple pregnancies. *Fertil Steril*, 1992; 58: p. 351 - 355.
 75. **Maymon R, et al.:** First trimester embryo reduction: a medical solution to an iatrogenic problem. *Hum Reprod*, 1995; 10: p. 668 - 673.
 76. **Evans M, et al.:** International collaborative experience in 1789 patients having multipple pregnancy reduction: plateauing risks and outcomes. *J Soc Gynecol Invest*, 1996; 3: p. 23- 26.
 77. **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: p. 183 - 190.
 78. **Kadhel P, et al.:** Are there still obstetric and perinatal benefits for selective embryo reduction of triplet pregnancies? *Hum Reprod*, 1998; 13: p. 3555 - 3559.
 79. **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: p. 365 - 370.
 80. **Dickens B, Cook R.:** Some ethical and legal issues in assisted reproductive technology. *Int J Gynecol Obstet*, 1999; 66: p. 55 - 61.
 81. **Yaron Y, et al.:** Multifetal pregnancy reductions of triplets to twins: comparison with nonreduced triplets and twins. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: p. 1268 - 1271.
 82. **Sebire N, et al.:** Effects of embryo reduction from tri-

- chorionic triplets to twins. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104: p. 1201 - 1203.
83. **Diallo D, et al.:** Grossesse heterotopique: a propos de 5 cas et revue de la literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2000; 29: p. 131 - 141.
 84. **Verhulst G, et al.:** Analysis of the risk factors with regard to the occurrence of ectopic pregnancy after medically assisted procreation. *Hum Reprod*, 1993; 8(1284 - 1287).
 85. **Strandell A, et al.:** Background factors and scoring systems in relation to pregnancy outcome after fertility surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1995; 74: p. 281 - 287.
 86. **FIVNAT.:** Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. *Fertil Steril*, 1995; 64: p. 746 - 756.
 87. **Marcus F, Brinsden P.:** Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*, 1995; 10(199 - 203).
 88. **Hulvert J, et al.:** Heterotopicka gravidita a jeji vyskyt v souvislosti s asistivanou reprodukci. *Ceska Gynecol*, 1999; 64: p. 299 - 301.
 89. **Strandell A, Thorburn J, Hamberger L.:** Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril*, 1999; 71: p. 282 - 286.
 90. **Quintero L, et al.:** Embarazo ectópico en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida y cirugía de reconstrucción tubárica. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 1997; 14: p. 129 - 134.
 91. **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.
 92. **Mascarenhas L, Elliot B.:** Severe ovarian hyperstimulation syndrome, selective embryo reduction and heterotopic pregnancy. *Hum Reprod*, 1993; 8: p. 1329 - 1331.
 93. **Abusheikha N, et al.:** Extra-uterine pregnancy following assisted conception treatment. *Hum Reprod Update*, 2000; 6: p. 80 - 92.
 94. **Orvieto R, et al.:** Outcome of pregnancies derived from assisted reproductive technologies: IVF versus ICSI. *J Assisr Reprod Genet*, 2000; 17: p. 385 - 387.
 95. **Westergaard H, et al.:** Danish national IVF registry 1994 and 1995. Treatment, pregnancy outcome and complications during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000; 79: p. 384 - 389.
 96. **Makhseed M, et al.:** Maternal and perinatal outcomes of multiple pregnancy following IVF-ET. *Int J Gynaecol Obstet*, 1998; 61: p. 155 - 163.
 97. **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: p. 2540 - 2543.
 98. **Abdalla H, et al.:** Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br J Obstet Gynecol*, 1998; 105: p. 332 - 337.
 99. **Fitzsimmons B, Bebbington M, Fluker M.:** Perinatal and neonatal outcome in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179: p. 1162 - 1167.
 100. **Skrablin S, et al.:** Maternal neonatal outcome in quadruplet and quintuplet versus triplet gestations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000; 88: p. 147 - 152.
 101. **Matalliotakis I, et al.:** Delayed interval delivery and survival of the two fetuses after second trimester loss of one triplet. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998; 80: p. 159 - 160.
 102. **Biard J, et al.:** Conservative management of triplet pregnancy after delivery of one foetus. *Twin Res*, 2000; 3: p. 71 - 75.
 103. **Trivedi A, Gillet W.:** The retained twin/triplet following a preterm delivery: an analysis of the literature. *Aust N Z Obstet Gynaecol*, 1998; 38: p. 461 - 465.