

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

**“Resultados Perinatales de embarazos logrados
con Fertilización In Vitro (FIVTE): un estudio de
casos y controles”**

TESIS
Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA
DRA. LUZ MARIA ALVARADO MÉNDEZ

DR VALENTIN IBARRA CHAVARRIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO
ASESOR CLINICO DE TESIS

DRA VIRIDIANA GORBEACHAVEZ
ASESOR METODOLÓGICO

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2007

“AUTORIZACION DE TESIS”



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco:

A **Dios** por darme la oportunidad de alcanzar mis metas.

A **mis padres y hermanos** por el apoyo incondicional que siempre me brindaron y me hicieron fuerte para continuar mi camino.

A **mis maestros**, los doctores que siempre estuvieron dispuestos a compartir sus conocimientos y destrezas en beneficio de nuestra formación.

A todos **mis compañeros** que representaron mi familia en estos 4 años de convivencia.

A **mis asesores** por el tiempo que me dedicaron para la realización de éste trabajo
Y muy especialmente a una persona que admiro mucho y representa mi presente y mi futuro “ **mi esposo**” por estar conmigo gracias por todo.

INDICE.

I.	INTRODUCCION	1
	<ul style="list-style-type: none">• Planteamiento del Problema• Antecedentes, marco conceptual y de Referencia• Objetivos• Hipótesis• Justificación	
II.	MATERIAL Y MÉTODOS	10
	<ul style="list-style-type: none">• Selección de Pacientes-Ciclos• Definición de variables• Análisis estadístico	
III.	RESULTADOS	12
IV.	DISCUSION	18
V.	CONCLUSIONES	23
VI.	BIBLIOGRAFIA	24
VII.	ANEXOS	28
VIII.	GLOSARIO	30

RESUMEN

Resultados perinatales de embarazos logrados con Fertilización In Vitro con transferencia de embriones (FIVTE): un estudio de casos y controles.

Objetivo: comparar los resultados perinatales de embarazos logrados por FIVTE vs espontáneos.

Tipo de estudio: retrospectivo de casos y controles.

Material y Métodos. Se compararon los embarazos logrados por FIVTE del 1 Octubre 1999 al 30 Noviembre 2004 con un grupo de embarazos espontáneos pareados por edad materna y número de fetos. Se recolectaron las complicaciones obstétricas y perinatales comparándose ambos grupos.

Resultados. Se analizaron 26 vs 52 embarazos simples, 10 vs 20 gemelares dobles, 5 vs 5 gemelares triples, no hubo control para el embarazo cuádruple y quíntuple. La edad gestacional al nacimiento y el Capurro en los embarazos con feto único fueron de 37.8 vs 38.8 y 38.2 vs 39.4 semanas para los grupos de estudio y control respectivamente ($p < 0.05$), el sexo femenino fue más frecuente en éstos embarazos logrados por FIVTE ($p < 0.05$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la ruptura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa, nacimiento pretermino y bajo peso al nacimiento, entre otras. El peso promedio de los embarazos logrados por FIVTE fue de 2962.8, 2100 y 1532 gramos para los embarazos simples, gemelares dobles y triples respectivamente. Se encontró una alta incidencia de parto pretérmino en embarazos gemelares dobles sin alcanzar diferencia estadística.

Conclusiones. La tasa de complicaciones perinatales de los embarazos logrados por FIVTE no es mayor a la de los embarazos espontáneos. Los embarazos gemelares dobles conllevan un riesgo incrementado de parto pretérmino independientemente del procedimiento de FIVTE.

Palabras clave: FIVTE, Resultados perinatales.

ABSTRACT

Perinatal outcomes of Pregnancies after in vitro Fertilization (IVF-ET): a case-control study.

Objective. To compare the perinatal outcomes of pregnancies obtained by IVF ET vs spontaneous pregnancies.

Design: A retrospective, case-control study.

Methods: All pregnancies obtained after IVF ET from October 1st. of 1999 through November 30th of 2004 were compared with a control group of naturally conceived pregnancies and matched by maternal age and the number of fetus. Data concerning obstetric complications and perinatal outcomes were recorded and matched with their control.

Results: We analyzed 26 vs 52 singleton, 10 vs 20 Twin, 5 vs 5 triplet pregnancies, there were no controls for the quadruplet and quintuplet pregnancies. The mean gestational age at delivery and Capurro score in the singleton pregnancies were 37.8 vs 38.8 y 38.2 vs 39.4 weeks for the study and control groups respectively ($p < 0.05$), the female sex was more frequent in singleton pregnancies obtained by FIVTE ($p < 0.05$). There were no statistically significant difference in the premature rupture of membranes, preterm labor, preeclampsia, gestational diabetes, placenta previa, preterm delivery and low birth weight. The mean birth weight of the pregnancies obtained by IVF were of 2962.8, 2100 and 1532gr for singleton, twin, and triplet respectively. A higher incidence of preterm delivery was found in twin pregnancies but it was not statistically significant.

Conclusions: The rates of adverse perinatal outcomes of the pregnancies after IVF were not higher than pregnancies conceived spontaneously. Twin pregnancies have a greater risk to present preterm delivery not related to the IVF-ET procedure.

Key words: IVF-ET, perinatal outcome.

Resultados Perinatales de embarazos logrados con Fertilización In Vitro (FIVTE): un estudio de casos y controles

I. INTRODUCCIÓN

En 1978 con el primer reporte de un nacimiento exitoso por fertilización in vitro surge ésta Técnica de Reproducción Asistida (TRA) como una alternativa de manejo en las parejas con infertilidad que no habían logrado embarazo con técnicas convencionales. A partir de éste reporte fueron mejorando las condiciones de manejo clínico y de laboratorio, lo que se tradujo en mejores tasas de embarazos, además se crearon nuevos centros de reproducción asistida que hicieron más accesible ésta TRA con lo que observó un incremento dramático en el número de procedimientos de FIVTE a nivel internacional.

En algunas ciudades europeas los embarazos logrados con reproducción asistida representan del 2-3 % de los recién nacidos vivos. En Estados Unidos hasta el año 2000 se reportaron 99, 989 ciclos de reproducción asistida de los cuales 73,406 correspondieron a FIVTE, representando el 1% de los recién nacidos vivos (1-2). En Latinoamérica, el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida (RLA) reportó hasta el año 2003 un total 21,034 procedimientos, de los cuales 14.5% (3057) se realizaron en México y de estos la FIVTE representó el 23.8%. (3)

Con el aumento exponencial en el número de embarazos logrados con TRA, inició la publicación de estudios que cuestionaban el riesgo de éstos embarazos en términos de la salud de la paciente, del recién nacido y en general de los resultados perinatales (4).

En 1985 se publica el primer estudio que mostraba resultados perinatales adversos en embarazos logrados con FIV, en términos de una mayor incidencia de pérdida temprana del embarazo, nacimientos pretérminos y bajo peso al nacimiento (4). A partir de éste estudio, comenzaron a surgir otras publicaciones sobre los resultados perinatales en embarazos logrados con dicha técnica comparandolos con embarazos espontáneos, encontrando resultados controvertidos en cuanto a la mayor incidencia de nacimiento pretérmino, bajo peso al nacimiento, mortalidad perinatal, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, diabetes gestacional, óbitos, presentaciones anormales, malformaciones fetales, placenta previa, mayores índices de cesárea y admisión a terapia intensiva neonatal, entre otros. (5-28)

Algunos autores atribuyen éstos resultados adversos entre otros, al aumento en el número de embarazos múltiples (29-31), de pacientes embarazadas mayores de 35 años y al antecedente mismo de infertilidad (32-33), por lo cual se diseñaron estudios controlando aspectos como el número de fetos, la edad materna y la paridad para disminuir el sesgo en los resultados (34-36).

En México existe ya la publicación de un estudio no controlado acerca de los resultados perinatales de un programa de reproducción asistida, el cual reportó

hallazgos similares a lo encontrado en otras publicaciones internacionales en cuanto a tasas de implantación, fertilización y resultados perinatales; sin embargo no hay reportes de estudios controlados que valoren los resultados de embarazos logrados con FIVTE comparados con embarazos espontáneos en la población mexicana. Por lo anterior y en vista de los resultados controversiales en la literatura internacional, decidimos hacer un estudio comparativo para valorar los resultados perinatales de los embarazos logrados con fertilización in vitro y de ésta manera tener una experiencia en nuestra población para poder realizar una mejor planeación de éstos embarazos y dar un consejo perinatal más exacto a las pacientes que opten por ésta TRA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Son similares los resultados perinatales de los embarazos logrados con Fertilización in Vitro con Transferencia de embriones en comparación con embarazos espontáneos?

ANTECEDENTES, MARCO CONCEPTUAL Y DE REFERENCIA

La infertilidad considerada como la falta de embarazo posterior a 12 meses de relaciones sexuales con adecuada técnica coital, sin la utilización de métodos anticonceptivos, ha presentado un incremento de su incidencia en las últimas décadas principalmente por la tendencia de las mujeres a retrasar los embarazos por motivos laborales, en México no existe a ciencia cierta la verdadera incidencia de dicha entidad pero se ha calculado en aproximadamente el 10% de las parejas en edad reproductiva (38). Una alternativa para el manejo de las parejas con infertilidad que no logran embarazos con técnicas convencionales son las Técnicas de Reproducción Asistida que engloba todos aquellos procedimientos que con el fin de conseguir un embarazo, el equipo médico manipula los gametos masculinos o femeninos, el sitio de concepción o los embriones(38).

Históricamente el término Reproducción asistida se ha utilizado desde la década de los 60s y sus aspectos más impactantes han sido reconocidos y aplicados desde 1980. La primera manipulación de gametos con fines reproductivos puede situarse desde 1777 cuando Lázaro Spallanzani realiza las primeras inseminaciones en animales, en 1884, William Pancoast reportó un embarazo de una mujer inseminada con semen de un donador y en 1909 John Hunter realiza la primera inseminación exitosa con semen de la pareja.

La fertilización asistida tiene una historia más moderna que data de 1938 cuando John Rock y Menkin publican la fertilización de un óvulo humano hasta el estadio de 2 células. En 1972 el parlamento inglés acepta la fertilización in vitro como una técnica reproductiva ética y segura con lo que se desarrollan varios intentos por conseguir embarazos por Fertilización In Vitro con Transferencia de Embriones (FIVTE) culminando con el reporte del biólogo Edwards y el ginecólogo Patrick Steptoe en 1978 del primer caso exitoso de FIVTE con el nacimiento de la ya célebre Louise Brown. En México Santos y Hernández publicaron el primer nacimiento por FIVTE en 1988. (40)

La Fertilización in vitro con transferencia (FIVTE) de embriones consiste en la realización de hiperestimulación ovárica controlada con seguimiento folicular y cuando los ovocitos se encuentran maduros se extraen de la paciente por medio de una punción transvaginal guiada por ultrasonido, se llevan al laboratorio de microbiología donde se fertilizan con el semen previamente capacitado y se incuban en ambiente controlado hasta que se inicia la formación de embriones. Aproximadamente 72 horas después de la captura se transfieren los embriones a la cavidad uterina de la paciente por lo que no requiere trompas permeables.

A partir del primer reporte exitoso de FIVTE fueron mejorando las condiciones de manejo clínico y de laboratorio lo que se tradujo en mejores tasas de embarazos y la creación de un sin número de centros de reproducción asistida, lo cual conlleva a una mayor disponibilidad de las Técnicas de Reproducción asistida y con ello aumento en el número de embarazos logrados por éstos métodos a nivel internacional.

En algunas ciudades europeas los embarazos logrados con reproducción asistida representan del 2-3 % de los recién nacidos vivos. En Estados Unidos hasta el año 2000 se reportaron 99, 989 ciclos de reproducción asistida de los cuales 73,406 correspondieron a FIVTE, representando el 1% de los recién nacidos vivos (1-2).

En Latinoamérica, el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida (RLA) reportó hasta el año 2003 un total 21,034 procedimientos, de los cuales 14.5% (3057) se realizaron en México y de estos la FIVTE representó el 23.8%.(3)

Con éste aumento exponencial en el número de embarazos logrados con TRA, inició la publicación de estudios que cuestionaban el riesgo de éstos embarazos en términos de la salud de la paciente, del recién nacido y en general de los resultados perinatales.

En 1985 el grupo Australiano de Fertilización In vitro publicó una alta incidencia de nacimientos pretérmino y pérdidas tempranas con el uso de TRA los cuales atribuyó a que las mujeres tienden a ser de mayor edad, tienen antecedentes de enfermedad tubarica o uterina o factores de riesgo que pueden incrementar la morbilidad durante la gestación(4).

Doyle en 1992 (33)comparó los resultados obstétricos de embarazos simples logrados con FIV con embarazos espontáneos por un periodo de 9 años encontrando un aumento estadísticamente significativo para el riesgo de parto pretermino, peso bajo al nacer y pequeño para la edad gestacional en productos de embarazos simples logrados por FIV, en donde la edad materna no se consideró un riesgo para dichos resultados y atribuyeron a otros factores éstos resultados adversos como la causa de la esterilidad puesto que observaron una menor incidencia de resultados perinatales adversos en mujeres con obstrucción tubaria bilateral en comparación con las parejas con esterilidad de causa inexplicable o factor masculino en sus resultados.

En el mismo año Tan (5) demostró un incremento estadísticamente significativo la presentación de preeclampsia, peso bajo al nacer, pequeño para la edad gestacional, y parto pretermino en embarazos simples logrados con FIV al ser comparados embarazos espontáneos.

En 1995 Tallo (35) en un estudio de casos y controles demostró un aumento de preeclampsia, amenaza de parto pretermino, necesidad de inducción de trabajo de parto y cesárea en mujeres con embarazo logrado por FIV en comparación con embarazos logrados espontáneamente, sin embargo estos resultados los relacionaron principalmente con el aumento de embarazos múltiples en el grupo de FIV. Contrario a ésta hipótesis en el mismo año Petersen (23) confirmó una mayor incidencia de peso bajo al nacer en embarazos simples no así en embarazos múltiples donde el peso al nacer fue similar al de los grupos controles.

En 1997 otros autores demostraron resultados similares a los previos encontrando una edad gestacional al nacimiento menor, bajo peso al nacer y aumento de la resolución del embarazo vía cesárea en un grupo de

embarazos logrados por FIV en comparación con los embarazos espontáneos. Por otro lado en el mismo año Reubinoff en un estudio donde controló variables como edad materna, paridad, raza en contraposición a estudios previos no encontró diferencia estadísticamente significativa en embarazos simples por FIV que espontáneos en cuanto a riesgo de prematuridad, bajo peso al nacimiento y complicaciones maternas o fetales y sí un aumento significativo en el índice de cesáreas(41-42).

En un estudio de casos y controles, en 1998 Maman y cols. (14) comparó embarazos simples logrados con fertilización in vitro e inductores de ovulación con embarazos concebidos espontáneamente, en el cual controló variables como edad materna, edad gestacional y paridad encontrando una mayor incidencia de diabetes gestacional y preeclampsia en paciente con FIV o inductores de ovulación que lo que atribuyeron al alto índice de síndrome de ovarios poliquísticos en dichos grupos, y encontraron una mayor índice de cesárea .

Bergh en 1999 (30) en un estudio de cohortes retrospectivo demostró un aumento de nacimientos pretermino, bajo peso al nacer e incidencia de embarazos múltiples con el uso de FIV comparado con embarazos concebidos naturalmente, los autores demostraron que el aumento sorprendente de embarazo múltiple (27% en comparación con el 1%) contribuyó al aumento de parto pretermino, sin embargo también encontraron aumento significativo en este parámetro al comparar embarazos simples. En el mismo año Dhont (8) en un estudio de casos y controles encontró mayor incidencia de parto pretermino en embarazos gemelares obtenidos por TRA en comparación con los espontáneos. En 1999 en una revisión de artículos que comparaba resultados obstétricos de embarazos logrados con TRA en comparación con los logrados por métodos naturales se sugirió que el aumento del riesgo obstétrico se debía a errores en la estructuración de grupos control y control de variables pero que finalmente existe evidencia de un peor pronóstico obstétrico de embarazos logrados con FIV en comparación con embarazos espontáneos(53)

Koudstaal en el 2000(15) en un estudio de casos y controles donde controló variables como edad materna, raza, tabaquismo, e historia obstétrica , demostró un aumento de parto pretérmino y productos pequeños para la edad gestacional, sin diferencia significativa en la presentación de diabetes gestacional, preeclampsia, ruptura prematura de membranas ni incidencia de cesáreas. En el 2001 en un estudio retrospectivo demostró una mayor incidencia de hemorragia al principio del embarazo, preeclampsia amenaza de parto pretermino y cesárea en pacientes con embarazos logrados con FIV en comparación con los espontáneos.

A pesar de los varios estudios que se han publicado como los antes mencionados que indican en general un aumento de la incidencia de complicaciones obstétricas como la prematuridad y el bajo peso al nacimiento en embarazos logrados con TRA en comparación con los embarazos espontáneos aun no está claro si se debe a la TRA en si o los factores de riesgo que conlleva por si misma la infertilidad.

En 1991 en un estudio retrospectivo reportó un rango de embarazo múltiple de 27% en embarazos con FIVTE, el 22% de estos embarazos se complicaron con preeclampsia en comparación con 11 % de los embarazos simples se observó una frecuencia de prematuridad de 20% en comparación con 56% de los múltiples y bajo peso al nacer (menor de 2500grs) de 16% en comparación con 57%(43)

En 1998 Fitzsimmons(22) comparó resultados perinatales de embarazos múltiples logrados con TRA con los espontáneos encontrando una mortalidad perinatal estadísticamente significativa mayor que en los embarazos espontáneos y no encontró diferencia en cuanto a media de edad gestacional al nacimiento, peso al nacimiento, amenaza de parto pretermino, incidencia de preeclampsia y diabetes gestacional. , concluyendo la existencia una menor mortalidad en embarazos gemelares logrados con TRA sugiriendo como causa la alta frecuencia de embarazos monocoriales en embarazos espontáneos en comparación con los embarazos logrados con TRA.

Con el objeto de valorar si la TRA influye en el resultado perinatal se han diseñado varios estudios por mencionar el realizado por el grupo Australiano de FIV en 1985 que encontró una incidencia 3 veces mayor de parto pretermino en embarazos simples logrados con FIV en comparación con la población general, un aumento de la incidencia de embarazos múltiples significativamente mayor(22% vs. 1%), un aumento de la incidencia de bajo peso al nacer para simples, gemelares doble y triples de (19%, 42% y 82% respectivamente) sin embargo en dichos estudio no tomó en consideración variables como edad materna y paridad.(4)

En 1998 Govaerts (44) realizó un estudio retrospectivo en el cual comparó los resultados de embarazos simples con los de embarazos múltiples obtenidos por TRA (FIV e ICSI), encontrando un rango de gestación múltiple similar (31% vs. 35%) En embarazos simples no se encontró diferencia significativa en complicaciones obstétricas, prematuridad, bajo peso al nacer o edad gestacional del nacimiento. En cambio en los embarazos gemelares observó que los embarazos logrados con ICSI su fecha de resolución fue una semana posterior y con un peso significativamente mayor que los obtenidos por FIV y se reportó mayor número de hospitalizaciones por amenaza de parto pretermino y RPM en embarazos logrados con FIV en comparación con embarazos por ICSI. En el 2002 Ericson(29) fundamentó que el rango de embarazos múltiples contribuye en forma importante al alto número de hospitalizaciones en recién nacidos obtenidos por FIV, esto subraya la necesidad de reducir el número de embarazos múltiples para mejorar los resultados de los recién nacidos.

Se han realizado diferentes estudios para valorar el pronóstico de los embarazos múltiples espontáneos en comparación con los obtenidos por TRA, se ha reportado una incidencia de embarazos múltiples por FIV de 25 a 30% y similares con ICSI (25). En 1994 se compararon los resultados de embarazos triples logrados por TRA, con inductores de ovulación y espontáneamente encontrando una media de edad gestacional al nacimiento similar entre los embarazos logrados con TRA e inductores de ovulación pero

significativamente menor en comparación con los espontáneos. (33.2 vs. 35.3sdg), incidencia de bajo peso al nacer de 31, 30 y 10% en TRA, embarazos con inductores de ovulación y espontáneo respectivamente, sin embargo no se consideró concluyente puesto que no controló variables de las características maternas.(45) Contrario a este resultado en 1996 Olivennes(7) no encontró diferencias en la comparación que hizo de grupos con embarazos gemelares obtenidos por TRA, inductores de evolución y espontáneos en cuanto a prematuridad (39, 45 y 40%) pequeños para la edad gestacional (18,23 y 23%) o mortalidad perinatal 3, 3 y 4% respectivamente, al igual que el anterior dicho estudio no controló variables como las características de la madre.

En 1997 Bernasko (36) en un estudio comparativo de resultados con FIV y embarazo espontáneo después de controlar variables como la edad materna y la paridad, encontró una alta incidencia de bajo peso al nacer y menor peso en embarazos logrados con FIV, sin diferencia significativa en rangos de prematuridad.

Koudstaal (11) en el 2000 realizó un estudio comparativo entre embarazos gemelares por FIV o espontáneos controlando parámetros como edad materna, paridad, raza tabaquismo, peso y talla maternos a pesar de una incidencia de embarazos monocigotos mayor en embarazos espontáneos (23.3 vs 2.3%) los resultados fueron comparables en cuanto a edad gestacional y resolución del embarazo pero se encontró una diferencia en cuanto a bajo peso al nacer de 60.8 vs 44.4% y diferencia del más del 25% de peso al nacer de 22.9 vs 11.5% ambas estadísticamente significativas al comparar embarazos logrados con FIV y espontáneos respectivamente.

En cuanto al alto rango de gestaciones de alto orden fetal definidos como embarazos de más de 3 fetos o más otros autores reportaron una incidencia de amenaza de parto pretermino en gemelos de 28.8%, RPM de 19.4 % y preeclampsia del 5.6%. De los triples y cuádruples se reportó incidencia de amenaza de parto pretermino de 50%, de los cuales 37.5% tenían RPM y 25% presentaban preeclampsia. Y en 1996 Ho en un estudio retrospectivo, encontró una incidencia de amenaza de parto pretermino del 56%, RPM 35% preeclampsia de 15%, IIC de 12% y desprendimiento de placenta 12%.(46)

El resultado perinatal del uso de embriones criopreservados es aun una controversia en 1989 Frydman (47) realizó un estudio de reporte de casos de los resultados obstétrico de 28 embarazos logrados con embriones criopreservados, y encontró una incidencia de amenaza de parto pretermino del 21.4% preeclampsia de 10.3% y embarazos de termino de 12%. Y en 1996 Olivennes (7) y reportó una incidencia de parto pretermino de 14.7 vs 85.7 y de bajo peso al nacer de 28. % y 85.7% en simples comparados con gemelares respectivamente concluyendo que el uso de embriones criopreservados, no con lleva un riesgo perinatal mayor.

Posteriormente se realizaron estudios con grupos control que comparaban resultados de FIV con embriones criopreservados con embriones frescos, Wada en 1994(48) no encontró diferencia entre la incidencia de embarazos gemelares o triples o la media de edad gestacional al momento del nacimiento.

Hubo una disminución en parto pretermino y bajo peso al nacer de los embarazos con embriones criopreservados en comparación con los embriones frescos estadísticamente significativa pero se encontró una incidencia de 15 de malformaciones mayores. En 1997 Wennerholm y cols.(49) evaluaron los resultados perinatales de embriones criopreservados, con embriones frescos y embarazos espontáneos, se controló variables como edad materna, paridad y pluralidad y encontraron resultados similares en cuanto a la incidencia de preeclampsia, un aumento de RPM en grupo de embarazos espontáneos, sin diferencia en la media de la edad gestacional y no encontró diferencia en la presentación de malformaciones. Aytoz cols. en 1999(50) compararon los resultados de embarazos logrados con FIV e ICSI con embriones criopreservados y frescos encontrando una incidencia menor de bajo peso al nacimiento, menor incidencia de embarazos múltiples en embriones criopreservados en comparación con frescos y no encontró diferencias en cuanto a la presencia de malformaciones ni la edad media de gestación al nacimiento. En cuanto a presentación de malformaciones Bondueelle (51) y Koivuroka (24) concordaron con el estudio previo en el cual no encontró aumento de riesgo de malformaciones, a diferencia de Hansen (25) y Ericson en el mismo años quienes publicaron un riesgo aumentado de malformaciones.

En el 2003 Kozinszky concluyó que la incidencia de RCIU y parto pretermino son similares tanto en embarazos con TRA como en espontáneos con un aumento del índice de cesárea sin ser esta última estadísticamente significativo.(52) Sin embargo en el mismo año Zadori afirmó un riesgo obstétrico aumentado con FIV y los resultados neonatales adversos debido principalmente a incremento del parto pretermino. (34)

En general existe un sin número de estudios que afirman el aumento de resultados adversos en paciente que lograron embarazos con TRA, en el 2004 realizó una revisión bibliográfica de estudios, para valorar los resultados perinatales, encontrando que en general, se demostró un aumento de resultados prenatales adversos en embarazos simples logrados con TRA, en comparación con los embarazos espontáneos. Sin embargo se encontró que existía un mejor resultado cuando se trataba de embarazos gemelares, pero el embarazo múltiple en sí aumentó la morbilidad perinatal independiente de la forma de lograrlo. (20)

Helmerhorst y cols(26). en una revisión bibliográfica realizada en el 2004 publicó que si existe un riesgo perinatal aumentado en pacientes que lograron sus embarazos con TRA en comparación con pacientes que lograron embarazos espontáneos en embarazos con feto único, sin embargo afirmaron que existía una disminución hasta de 40% de mortalidad en caso de embarazos múltiples. Con todos los antecedentes descritos es obvio que aun existe controversia sobre los resultados a corto y largo plazo de los embarazos logrados por FIVTE y considerando que en México no se existen estudios comparativos sobre estos resultados se decidió hacer una comparación de los resultados obstétrico de embarazos logrados por FIVTE en el Instituto Nacional de Perinatología con embarazos espontáneos pareados por edad materna y número de fetos.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Comparar los resultados perinatales (obstétricos y neonatales) de los embarazos logrados por Fertilización in vitro con transferencia de embriones en el Instituto Nacional de perinatología con un grupo control de embarazos logrados espontáneamente.

Objetivos específicos.

Identificar los resultados obstétricos de los embarazos logrados por FIVTE.

Determinar la proporción de embarazos únicos y múltiples logrados por FIVTE.

Conocer la proporción de resultados obstétricos (semanas de gestación al momento del nacimiento, vía de resolución del embarazo, presencia de preeclampsia, Ruptura prematura de membranas, amenaza de parto pretermino, restricción en el crecimiento intrauterino, placenta previa).

Determinar la proporción de resultados neonatales (peso al nacimiento, Apgar, presencia de malformaciones y muerte perinatal).

Comparar los resultados perinatales de embarazos únicos y múltiples logrados con FIVTE y los embarazos concebidos naturalmente pareados por edad y número de fetos.

HIPÓTESIS.

Hipótesis nula. Los resultados perinatales son iguales en el grupo de paciente que lograron el embarazo con FIVTE en comparación con los embarazos espontáneos.

Hipotesis alterna

Los resultados perinatales adversos en paciente con embarazos logrados por FIVTE son mayores que en embarazos espontáneos.

JUSTIFICACION

Desde la aparición de las técnicas de reproducción asistida con la fertilización in vitro en 1978, éstos procedimientos han sido motivo de controversia, tanto social, como política y de salud. El número de neonatos nacidos como resultado de alguna técnica de reproducción asistida no se conoce exactamente, en países desarrollados se ha reportado que aproximadamente del 1-3% de los recién nacidos vivos son producto de alguna técnica de reproducción asistida. Con el paso del tiempo se ha observado un aumento exponencial en el número de embarazos logrados con alguna TRA y por ello se han publicado una serie de estudios que cuestionan la seguridad de la técnica y es riesgo de los embarazos logrados en términos de salud tanto de la madre como del recién nacido.

En México existe ya la publicación de un estudio no controlado acerca de los resultados perinatales de un programa de reproducción asistida , el cual reportó hallazgos similares a lo encontrado en otras publicaciones internacionales en cuanto a tasas de implantación, fertilización y resultados perinatales; sin embargo no hay reportes de estudios controlados que valoren los resultados de embarazos logrados con FIVTE comparados con embarazos espontáneos en la población mexicana. Por lo anterior y en vista de los resultados controversiales en la literatura internacional, decidimos hacer un estudio comparativo para valorar los resultados perinatales de los embarazos logrados con fertilización in vitro y de ésta manera tener una experiencia en nuestra población para poder realizar una mejor planeación de éstos embarazos y dar un consejo perinatal más exacto a las pacientes que opten por ésta TRA.

I. MATERIAL Y MÉTODOS

SELECCIÓN DE PACIENTES-CICLOS

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó 431 ciclos de FIVTE llevados a cabo del 1 de Octubre de 1999 al 30 de Noviembre del 2004 . La población en estudio se dividió en dos grupos: el grupo de casos que comprendió los embarazos logrados con FIVTE en éste período y el grupo control que comprendió pacientes que lograron embarazo de manera espontánea. Todas las pacientes que lograron el embarazo por FIVTE se manejaron con el protocolo de estimulación ovarica utilizado en el departamento de Reproducción asistida del Instituto (Anexo 1).

Para efecto de la comparación de los resultados perinatales, el grupo control de embarazos con fetos únicos y gemelares dobles se seleccionó del registro institucional incluyendo dos pacientes controles por cada paciente estudio (1:2) y pareándolas por edad, número de fetos y cuyos embarazos se hubieran resuelto a lo mucho con una semana de diferencia respecto al caso. Los embarazos gemelares triples y cuádruples se parearon uno a uno (1:1) sólo por número de fetos ya que no tuvimos suficientes pacientes controles de embarazos triples y cuádruples que lo hubieran logrado espontáneamente y que coincidieran en edad y período de resolución del embarazo. Los embarazos de más alto orden fetal (quíntuples) no tuvieron control por las mismas razones.

Del grupo de estudio (pacientes embarazadas por FIVTE), se excluyeron del análisis las pacientes cuyos embarazos se resolvieron antes de la semana 26 ya que no se consideran viables en la institución, además de las que no llevaron un control prenatal completo y aquéllas cuyos embarazos se resolvieron fuera de la institución. Ninguna paciente incluida en el grupo control cursaba con alguna patología preexistente agregada al embarazo como Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión Arterial Sistémica Crónica (HASC), nefropatías, cardiopatías y enfermedades de la colágena entre otras.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Las variables analizadas en el presente estudio fueron: Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo (EHIE) o preeclampsia, Diabetes Gestacional (DG), Ruptura Prematura de Membranas (RPM), Amenaza de Parto Pretérmino (APP), Placenta de inserción baja, edad gestacional a la resolución del embarazo, vía de resolución (parto vaginal vs cesárea), nacimiento pretérmino, sexo del recién nacido, peso al nacimiento, bajo peso al nacimiento o pequeño para la edad gestacional, Apgar al minuto y cinco minutos, Capurro, malformaciones fetales y destino del recién nacido (con o sin ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales –UCIN).

Para la recolección de los datos se revisaron los expedientes de los casos y controles y se recolectaron en la base de datos las variables arriba mencionadas.

La EHIE se confirmó con 2 tomas de Tensión Arterial (TA) mayor de 140/90 con diferencia de 6 horas y proteinuria por tira reactiva o exámen general de orina considerándose positiva con concentraciones ≥ 30 mg/dL.

La DG se diagnosticó con 2 ó más valores alterados de la curva de tolerancia a la glucosa de 180 minutos o por tamiz de 50 gr de glucosa mayor de 180mg/dl a la hora.

La RPM se diagnóstico clínicamente por la salida de líquido por lo menos dos horas ántes del inicio de trabajo de parto, por la prueba de Tarnier y se confirmó por cristalografía.

La APP se confirmó por la presencia de contracciones uterinas detectadas clínicamente y/o por registro cardiotocografico que demostrara la presencia de una contracción cada diez minutos entre las semanas 20 y 36.6 de gestación.

La placenta de inserción baja se definió como la inserción placentaria a menos de siete centímetros del orificio cervical interno después de la semana 28 de gestación (38)

La edad gestacional al momento de la resolución del embarazo, se calculó a partir del primer día de la fecha de última menstruación y que estuviera de acuerdo con el cálculo de la edad gestacional por ultrasonido del primer trimestre; en caso de discrepancia se tomó la edad gestacional por ultrasonido.

El nacimiento pretérmino se definió como el embarazo que se resolvió ántes de la semana 37 de gestación.

El bajo peso al nacimiento o pequeño para la edad gestacional se aplicó a los recién nacidos que se encontraron con un peso para la edad gestacional por debajo de la percentila 10 de acuerdo a las tablas de población mexicana (39).

El Apgar se valoró al minuto y cinco minutos del nacimiento y el Capurro de acuerdo a las características físicas del recién nacido también al nacimiento de acuerdo a los parámetros ya establecidos para su valoración (39).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se analizaron a partir de una base de datos almacenada en Excel donde capturaron las variables mencionadas. El análisis se realizó en un programa de Windows 10.0 SPSS aplicando X2 y prueba exacta de Fisher para variables categóricas y prueba t de students para variables continuas. Los resultados en las variables continuas se expresan en promedios \pm DE. Se calcularon razones de momios (ORs) con intervalos de confianza del 95% para las variables categóricas. Se consideró significativa $p < 0.05$.

I. RESULTADOS

Se incluyeron en total 431 ciclos realizados en 373 pacientes. Se obtuvieron en total 98 embarazos (22%), de los cuales 70 fueron únicos y 28 múltiples.

De los embarazos logrados, 38 embarazos fueron pérdidas gestacionales distribuidas así: 4 embarazos ectópicos (4.08%), 30 abortos (30.6%) de los cuales el 100% fueron del primer trimestre, no habiendo pérdidas del segundo trimestre y 4 embarazos (4.08%) fueron considerados inmaduros según normas institucionales (38), ya que se resolvieron entre las semanas 20 y 25.6 de gestación (un embarazo con feto único resuelto a las 22 semanas, un gemelar doble resuelto a las 25.1 semanas, un gemelar triple resuelto a las 23 semanas y un embarazo gemelar sextuple que terminó a las 24 semanas de gestación). Todas las pérdidas gestacionales fueron excluidas del análisis.

Diecisiete embarazos más fueron excluidos del análisis ya que se resolvieron fuera de la institución. Se trataron de contactar a las pacientes obteniéndose informe verbal en doce de ellas que reportaron nacimientos de término con al menos un hijo vivo y sano y en cinco no fue posible establecer comunicación ignorándose el curso y resultado de los embarazos (Tabla 1)

Tabla 1. Resultados obstétricos en pacientes embarazadas con FIVTE

Número de fetos	Población total n=98 (%)	Abortos n=30 (%)	Embarazo Ectópico n=4 (%)	Partos Inmaduros n=4 (%)	Partos Pretérmino n=17 (%)	Embarazo Término n=26 (%)	Perdidas seguimiento n=17 (%)
Únicos	70 (71.4)	27 (90)	4 (100)	1 (25)	4 (31.0)	22 (84.6)	12 (70.6)
Múltiples	28 (28.6)	3 (10)	0	3 (75)	13 (69.0)	4 (15.4)	5 (29.4)
Dobles	18 (64.2)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	6 (46.1)	4 (100)	5 (100)
Triples.	7 (25)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	5 (38.5)	0	0
Cuádruple	1 (3.6)	0	0	0	1 (7.7)	0	0
Quíntuple	1 (3.6)	0	0	0	1 (7.7)	0	0
Séxtuples	1 (3.6)	0	0	1 (33.3)	0	0	0

Finalmente, se incluyeron en el análisis un total de 43 embarazos logrados por FIVTE que cumplieron con los requisitos de inclusión distribuidos así: 26 simples (60.5%) y 17 múltiples (39.5%).

De los embarazos gemelares (múltiples), 10 fueron dobles (58.8%), 5 triples (29.4%), 1 cuádruple y 1 quíntuple que correspondieron al 5.9% del total de embarazos múltiples respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Población de estudio

Tipo de embarazo	Embarazos logrados con FIVTE n (%)	Embarazos espontáneos n (%)
Únicos	26 (60.5)	52 (66.7)
Múltiples	17 (39.5)	26 (33.3)
Dobles	10 (58.8)	20 (76.9)
Triples	5 (29.4)	5 (19.2)
Cuádruple	1 (5.9)	1 (3.9)
Quíntuple	1 (5.9)	0

La edad promedio de los grupos de estudio y control en los embarazos únicos fue de 34 años y en las pacientes con embarazo gemelar doble de 33.9 años (grupos pareados por edad).

En los embarazos triples (no pareados por edad) no se encontró diferencia significativa en cuanto a la edad ($p=0.186$) siendo de 32.0 y de 29.5 años para los grupos de estudio y control respectivamente.

En los embarazos con feto único sólo se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las variables de edad gestacional al momento de la resolución ($p=0.039$), el Capurro ($p=0.009$) y en el sexo del feto ($p=0.019$).

La edad gestacional al momento de la resolución fue de 37.8 ± 2.3 y de 38.8 ± 1.4 semanas para los grupos de casos y controles respectivamente.

En relación al Capurro, éste fue de 38.2 ± 2.3 para el grupo de casos y de 39.4 ± 1.3 semanas para el grupo control. El sexo predominante en el grupo de casos fue el femenino en el 76.9% versus el 46.2% en el grupo control (OR 0.02 95% IC 0.08-0.74).

En el resto de variables analizadas no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p>0.05$), sin embargo es de resaltar dos variables que aunque no fueron significativas merecen mención como lo son; el peso al nacimiento, que en el grupo de casos fue de 2962.8 ± 631 gramos y en el grupo control de 3115.0 ± 477 gramos ($p=0.23$); así mismo el porcentaje de nacimiento pretérmino que fue de 15.2 y 11.5% para los grupos de estudio y control respectivamente ($p=0.90$). La APP se presentó en el 7.6 y 0% de los grupos de casos y controles respectivamente, no alcanzando diferencia significativa entre los grupos (OR 15.6 95% IC 0.7-315, $p=0.07$). Se diagnosticó EHIE en 4 (15.2%) de las pacientes de grupo de casos y 2 (3.8%) de los controles. DG en 2 (7.6%) y 3 (5.8%) de los casos y controles respectivamente. El porcentaje de cesárea en los grupos de estudio y control fue de 73.0 y 57.7% respectivamente no alcanzando significancia estadística (OR 1.9 95% IC 0.7-5.5)(Tabla 3).

Tabla 3. Resultados Perinatales de embarazos con producto único

	Embarazos con FIVTE n=26 (%)	Embarazos espontáneos n=52(%)	OR (IC al 95%)	p
Edad	34	34		ns
Materna* años				
EHIE	4 (15.2)	2 (3.8)	4.5 (0.7-26.5)	ns
DG	2 (7.6)	3 (5.8)	1.3 (0.2-8.6)	ns
RPM	5 (19.2)	9 (17.3)	1.1 (0.3-3.8)	ns
APP	2 (7.6)	0 (0)	15.6 (0.7-315)	ns
Edad gestacional a la resolución*	37.8 ± 2.3	38.8 ± 1.4		0.039
Cesárea	19 (73.0)	30 (57.7)	1.9 (0.7-5.5)	ns
Parto pretérmino (<37sdg)	4 (15.2)	6 (11.5)	1.3 (0.3-5.4)	ns
Sexo Masculino/ Femenino	6/20 (23.1/76.9)	28/24 (53.8/46.2)	0.02 (0.08-0.74)	0.019
Peso (gramos)*	2962.8 ± 631	3115.0 ± 477		ns
Bajo peso al nacimiento	3 (11.5)	3 (5.8)	2.1 (0.3-11.3)	ns
Capurro*	38.2 ± 2.3	39.4 ± 1.3		0.009
Apgar 1 minuto*	7.6 ± 1.8	8.0 ± 0.8		ns
Apgar 5 minutos*	8.5 ± 1.7	8.9 ± 0.1		ns
Ingreso a UCIN	0	0	1.0 (0.01-53.6)	ns
Malformación fetal	0	0	1.0 (0.01-53.6)	ns

EHIE: Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo, DG: Diabetes Gestacional, RPM: Ruptura Prematura de Membranas, APP: Amenaza de parto pretermino.

ns= no significativa > 0.05

*Variable sin OR: cuantitativa

En los embarazos gemelares dobles no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en las variables estudiadas; sin embargo es importante resaltar que gran parte de los embarazos en ambos grupos se resolvió prematuramente (antes de la semana 37) presentándose esto en el 60% de los casos y en el 70% de los controles. Así mismo, el promedio de edad gestacional al momento de la resolución fue de 34.7 ± 2.7 y 34.8 ± 2.2 semanas en el grupo de casos y controles respectivamente. El peso promedio de los recién nacidos del grupo de casos fue de 2100 ± 421 gramos y de 2035 ± 584 gramos en el grupo control y se consideraron pequeños para la edad gestacional el 70 y 58% de los recién nacidos de cada grupo respectivamente ($p=0.51$). La APP se diagnosticó en 3 pacientes del grupo de casos y en 8 del grupo control (30 y 40% respectivamente) no logrando significancia estadística (OR 0.6 95% IC 0.1-3.2). La EHIE y la DG se presentaron en el 20 y 30% y en el 30 y 20% respectivamente del grupo de casos y controles ($p=0.55$ para EHIE y 0.54 para DG). Se presentaron tres casos de RPM en cada grupo (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados Perinatales de embarazos gemelares dobles

	Embarazos con FIVTE n=10 (%)	Embarazos espontáneos n=20 (%)	OR (IC al 95%)	p
--	---------------------------------	-----------------------------------	----------------	---

Edad Materna* años	33.9	33.9		ns
EHIE	2 (20)	6 (30)	0.5 (0.09-3.6)	ns
DG	3 (30)	4 (20)	1.3 (0.2-8.6)	ns
RPM	3 (30)	3 (15)	1.7 (0.3-9.7)	ns
APP	3 (30)	8 (40)	0.6 (0.1-3.2)	ns
Parto pretérmino (<37sdg)	6 (60)	14 (70)	0.6 (0.1-3.1)	ns
Edad gestacional a la resolución*	34.7 ± 2.7	34.8 ± 2.2		ns
Cesárea	10 (100)	20 (100)	1.0 (0.01-53.6)	ns
Bajo Peso al nacimiento	14 (70)	23 (58)	1.7 (0.5-5.4)	ns
Sexo Masculino/ Femenino	11/9 (55/45)	14/26 (35/65)	2.2 (0.7-6.7)	ns
Peso (grs)*	2100 ± 421	2035 ± 584		ns
Apgar 1 minuto*	7.7 ± 1.2	7.5 ± 1.5		ns
Apgar 5 minutos*	8.9 ± 0.4	8.7 ± 1.1		ns
Capurro*	36.3 ± 2.4	36 ± 2.4		ns
Ingreso a UCIN	1 (10)	2 (10)	1.0 (0.8-11.7)	ns
Malformación fetal	0	0	1.0 (0.01-53.6)	ns

EHIE: Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo, DG: Diabetes Gestacional, RPM: Ruptura Prematura de Membranas, APP: Amenaza de parto pretermino.

ns= no significativa > 0.05

*Variable sin OR: cuantitativa

En cuanto a mortalidad se refiere, sólo se reportó un óbito en el grupo de casos de embarazos con feto único y uno en el grupo control de embarazos gemelares dobles. Así mismo, se presentaron dos muertes neonatales tempranas de dos recién nacidos de diferentes embarazos gemelares dobles del grupo de casos.

En los embarazos triples, sólo se presentó un caso de EHIE en cada grupo y no se presentó ningún caso de RPM ($p > 0.05$). La DG se presentó en dos pacientes del grupo de casos y en una del grupo control (40 y 20% respectivamente, $p = 0.19$). La APP se presentó en 2 pacientes de cada grupo. La totalidad de los casos y controles se resolvieron prematuramente, siendo la edad gestacional promedio al momento de la resolución de 33.2 ± 0.5 y de 31.9 ± 2.0 semanas en el grupo de casos y controles respectivamente ($p = 0.87$), reportándose un peso promedio de 1532 ± 232 gramos en los recién nacidos del grupo de casos y 1510 ± 258 gramos en los del grupo control ($p = 0.75$). Once recién nacidos en el grupo de casos y 10 en el control se consideraron pequeños para la edad gestacional correspondiendo al 73.3 y al 66.7% del grupo de casos y controles respectivamente ($p = 1.0$). En el resto de las variables estudiadas no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados Perinatales de embarazos triples

	Embarazos logrados con FIVTE n=5 (%)	Embarazos espontáneos n=5 (%)	OR (IC)	p
Edad Materna* años	32.0	29.5		ns
EHIE	1 (20)	1 (20)	1.0 (0.04-22.1)	ns
DG	2 (40)	1 (20)	2.6 (0.15-45.1)	ns
RPM	0 (0)	0 (0)	1.0 (0.01-53.6)	ns

APP	2(40)	2 (40)	1.0 (0.08-12.5)	ns
Parto pretermino (<37sdg)	5 (100)	5 (100)	1.0 (0.1-53.6)	ns
Edad gestacional a la resolución*	33.2 ± 0.5	31.9 ± 2.0		ns
Cesárea	5 (100)	5 (100)	1.0 (0.01-53.6)	ns
Bajo Peso al nacimiento	11 (73.3)	10 (66.6)	1.3 (0.2-6.6)	ns
Sexo Masculino/ Femenino	6/9 (40/60)	11/4 (73.3/26.7)	0.2 (0.05-1.1)	ns
Peso (grs)*	1532 ± 232	1510 ± 258		ns
Apgar 1 minuto*	7.8 ± 0.1	8.2 ± 0.6		ns
Apgar 5 minutos*	8.9 ± 0.1	8.8 ± 0.2		ns
Capurro*	33.7 ± 1.3	33.2 ± 1.0		ns
Ingreso a UCIN	2 (13.3)	3 (20)	0.6 (0.08-4.3)	ns
Malformación fetal	0 (0)	0 (0)	1.0 (0.01-53.6)	ns

EHIE: Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo, DG: Diabetes Gestacional, RPM: Ruptura Prematura de Membranas, APP: Amenaza de parto pretermino.

ns= no significativa>0.05

*Variable sin OR: cuantitativa

Respecto al embarazo cuádruple logrado con FIVTE, la paciente tenía 28 años de edad, presentó como complicación únicamente APP, se resolvió por cesárea a las 30.6 semanas de gestación y el peso promedio de los recién nacidos fue de 1390 gramos (con rango entre 1310 y 1480 gramos), considerándose sólo uno de los neonatos pequeño para la edad gestacional. El embarazo cuádruple logrado espontáneamente se resolvió por cesárea a las 33.6 semanas de gestación, logrando los recién nacidos un peso promedio de 1830 gramos (con rango entre 1460 y 2050 gramos) y de acuerdo a la tabla de percentilas no hubo pequeños para la edad gestacional. La paciente tenía 30 años de edad.

Para el embarazo quintuple logrado por FIVTE no se encontró grupo control. Éste se resolvió a las 30.6 semanas de gestación, presentándose como única complicación del embarazo la APP y uno de los productos fue óbito naciendo con un peso de 150 gramos. El promedio de peso de los neonatos nacidos vivos fue de 1310 gramos (rango entre 920 y 1470 gramos) y 3 de ellos fueron pequeños para la edad gestacional.

En los embarazos cuádruples y en el quintuple analizado no se presentaron EHIE, DG ni RPM.

Debido a que sólo se presentó un embarazo cuádruple y un quintuple logrado por FIVTE y que sólo se encontró un control para el cuádruple, no se realizaron comparaciones por lo limitado de la muestra y sólo se presentan los resultados encontrados en éstos tres embarazos (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados Perinatales de embarazo cuádruple y quintuple

	Cuádruple FIVTE(n=1)	con Cuádruple espontáneo(n=1)	Quíntuple FIVTE(n=1)
Edad Materna años	28	30	30
APP	1	0	1
Parto pretérmino (<37sdg)	1	1	1
Edad gestacional a la resolución	30.6	33.6	30.6
Cesárea	1	1	1

Bajo Peso al nacimiento	1	0	3
Sexo Masculino/ Femenino	2/2	1/3	2/3
Peso gramos (Rango)	1390 (1310-1480)	1830 (1460-2050)	1310 (920-1470)
Apgar 1 minuto	7.7	8.5	7
Apgar 5 minutos	9	9	9
Capurro	31	33.9	32.1
Ingreso a UCIN	0	0	3
Malformación fetal	0	0	0

APP: Amenaza de Parto pretermino

Según definición de las normas del hospital(38) sólo se presentó un caso de placenta de inserción baja en una paciente del grupo de casos con embarazo único. No se encontraron malformaciones congénitas en ninguno de los recién nacidos de los embarazos únicos ni múltiples de los grupos de casos y controles. No se encontraron diferencias en cuanto a Apgar, ingresos a terapia intensiva en ninguno de los grupos.

II. DISCUSION

El presente estudio es, hasta nuestro conocimiento, el primer reporte en la literatura mexicana de un estudio de casos y controles acerca de los resultados perinatales de un programa de FIVTE.

En la literatura internacional existen publicaciones al respecto, sin embargo son relativamente pocos los estudios reportados sobre el tema que han controlado por edad y número de fetos los resultados perinatales analizados, una vez que se debe tener en cuenta que son éstas las principales variables que influyen directamente en los resultados perinatales (8,35,36).

En nuestro estudio se analizaron 26 embarazos con feto único logrado por FIVTE contra 52 logrados espontáneamente, 10 embarazos gemelares dobles logrados por FIVTE contra 20 logrados espontáneamente, 5 embarazos

gemelares triples logrados por FIVTE contra 5 logrados espontáneamente, un embarazo cuádruple con su control y un quíntuple del cual no se pudo encontrar control logrado espontáneamente.

De las variables analizadas, sólo en los grupos de embarazo con feto único se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad gestacional al momento de la resolución del embarazo, al Capurro y al sexo de los recién nacidos.

En cuanto a la edad gestacional al momento de la resolución en embarazos con feto único, nosotros encontramos que en el grupo de casos ésta fue de 37.8 ± 2.3 semanas y de 38.8 ± 1.4 semanas en el grupo control ($p=0.039$), de acuerdo a lo reportado por Koudstaal et al (15) quienes encontraron que los embarazos con feto único logrados por FIV se resolvieron a las 38.6 ± 3.3 semanas y en el grupo control a las 39.3 ± 2.5 semanas ($p=0.005$); así mismo otros autores (18) encuentran diferencias significativas entre los grupos ($p=0.01$). Contrario a lo anterior, Zádori et al (35) no reportan diferencias significativas en cuanto a la edad gestacional al momento de la resolución del embarazo entre los grupos de estudio y control (38.1 ± 2.3 y 38.7 ± 1.8 semanas respectivamente) lo cual es apoyado por otros autores (19) quienes igualmente no encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.84$).

En nuestra investigación, la resolución del embarazo se presentó aproximadamente una semana antes en el grupo de casos 37.8 contra 38.8 semanas en el grupo control lo cual fue confirmado también por la valoración clínica de la edad gestacional del recién nacido (Capurro) que reporta 38.2 ± 2.3 vs 39.4 ± 1.3 semanas en el grupo de casos y controles respectivamente, encontrando en ambas variables (Capurro y edad gestacional al momento de la resolución) una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos analizados, pero sin relevancia clínica ya que el promedio de las semanas de resolución en ambos grupos fue al término del embarazo (>37 semanas de gestación). Los diferentes métodos utilizados en la literatura para documentar la edad gestacional pueden contribuir a los diferentes resultados obtenidos, en éste trabajo utilizamos tanto la edad gestacional por fecha de última menstruación corroborada por ultrasonido del primer trimestre como el Capurro, para obtener una edad gestacional con menor rango de error al nacimiento. Nosotros no encontramos en la literatura ningún reporte de la variable Capurro para hacer comparaciones al respecto con nuestros resultados.

En cuanto al sexo del recién nacido encontramos significancia estadística ($p=0.019$), reportándose un 76.9% de productos nacidos femeninos en el grupo de estudio versus 46.2% en el grupo control, lo cual contrasta con lo reportado por otros autores (10,32,36) quienes no encuentran diferencia significativa respecto al sexo entre los grupos estudiados.

Desde los primeros reportes de resultados perinatales en embarazos logrados por fertilización in vitro en los que no se controlaron las variables de edad, paridad y número de fetos (4,13,33) se encontró una mayor incidencia de parto pretérmino en éstos embarazos, inicialmente atribuida a los antecedentes maternos (debido a la falta de control en éstas variables), por lo

que se realizaron otros estudios en los que habiendo controlado éstos parámetros (5,9,15,20,28,32) encontraron resultados similares, concluyendo que se podrían atribuir al hecho de haber sido logrados en pacientes infértiles a través de FIVTE. En nuestro trabajo se presentó una incidencia de parto pretérmino de 15.2% y de 11.5% en el grupo de casos y controles respectivamente de los embarazos con feto único, no alcanzando significancia estadística ($p=0.90$) contrario a lo encontrado por Zádori et al (34) y Koudstaal et al (15) quienes reportan un porcentaje de 15.7 vs 7.6% y 15.0 vs 5.9% respectivamente en sus grupos de casos y controles, obteniendo significancia estadística ($p<0.05$ y $p=0.001$ respectivamente).

El aumento de partos pretérminos en embarazos únicos logrados con FIVTE aún carece de explicación clínica precisa; sin embargo en su afán de encontrar una causa, diferentes autores lo han atribuido a varios factores relacionados con la infertilidad como tal, como por ejemplo, a la etiología de la infertilidad, al tipo de tratamiento usado en la estimulación ovárica, a la edad materna (>35 años), a la baja paridad y finalmente al hecho de que éstos embarazos son considerados de riesgo o con "producto valioso" por algunos obstetras, lo cual se traduce en un aumento de la monitorización del embarazo y a una tendencia a resolverlos por cualquier circunstancia calificada como adversa anticipadamente (6,7,15,18,28,31,32). Referente a éstas probables causas del parto pretérmino, en el presente estudio se parearon los grupos por edad y aún así, teniendo un 37.2% de pacientes ≥ 35 años y un 46.1% de pacientes con Infertilidad primaria, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Respecto a los embarazos múltiples logrados por FIVTE, existe controversia en cuanto a si en ellos se presenta con mayor frecuencia el parto pretérmino. ésta se basa específicamente en los embarazos gemelares dobles ya que los de mayor orden fetal tienen una obvia y no discutida alta incidencia de parto pretérmino; además de que cada vez existen menos cantidad de reportes de embarazo de más alto orden fetal debido a la cantidad de embriones que hoy en día la mayoría de centros transferimos. Existen reportes de autores (10,19,21) que señalan una mayor incidencia de parto pretérmino en los embarazos múltiples (gemelares dobles) logrados por FIVTE, sin embargo otros no coinciden con éstos resultados (22,34,36). En nuestro análisis no se encontró diferencia estadísticamente significativa concordando con los últimos autores, siendo ésta de 60 y 70% para el grupo de casos y controles respectivamente. Ésta tasa reportada es similar a la de estudios como el de Zádori et al (34) quienes reportan una incidencia de 67.3 vs 63.9% y, a la reportada por Moise et al (21), quienes encontraron una tasa de 60 y 40% respectivamente ($p>0.05$), confirmando que la mayor incidencia de parto pretérmino en embarazos de más de un feto se presenta independientemente de si se logró o no con FIVTE, por lo cual debemos tener un seguimiento muy estrecho de éstos embarazos para mejorar sus resultados perinatales. En el presente trabajo se documentó un 28.6% de embarazos múltiples del total de los 98 embarazos logrados por FIVTE.

En nuestro estudio el 100% de los embarazos de alto orden fetal (tres o más fetos), se resolvieron antes de las 37 semanas de gestación lo que confirma la

condición de prematuridad que implica el embarazo múltiple. La edad gestacional de la resolución en el grupo de casos y controles no fue significativamente diferente en cuanto a los embarazos triples se refieren.

Otra variable frecuentemente reportada como significativamente relacionada con los embarazos logrados por FIVTE es el bajo peso al nacimiento. En la presente investigación, no se encontró diferencia significativa en el peso al nacimiento de productos de embarazos únicos entre el grupo de casos y controles ($p=0.23$), diferente a lo reportado en estudios previos (9,13,18,20,23,26, 28,35) donde encuentran diferencias significativas. El 11.5% de los recién nacidos de embarazo único logrados por FIV en el presente trabajo fue de bajo peso al nacimiento, lo cual es ligeramente mayor a lo reportado por algunos autores (18,34) quienes encuentran un 8.1 y un 10% de productos de bajo peso en éstos embarazos. En general, el peso promedio de los productos únicos en el grupo de casos y en el control fue de 2962.8 ± 631 y 3115.0 ± 477 gramos respectivamente, con lo cual se puede observar que estaban por encima de la percentila diez de la tabla de población mexicana. Zádori et al (34) y Verlaenen et al (18) reportan pesos promedios de 3162 ± 592 vs 3323 ± 566 gramos y de 3174 ± 636 vs 3339 ± 478 gramos para los grupos de casos y controles respectivamente, con $p>0.05$ y $p=0.01$.

Algunos autores (18,20,27), clasifican en sus estudios a los recién nacidos como de bajo peso y muy bajo peso al nacimiento de acuerdo al parámetro pre-establecido si éstos pesaban menos de 2500 o menos de 1500 gramos respectivamente sin tomar en cuenta la edad gestacional del recién nacido; la cual sí se consideró en el presente estudio para el diagnóstico de bajo peso (peso por debajo de la percentila 10 para la edad gestacional de acuerdo a tablas de población mexicana), lo cual podría ser causa de la discrepancia entre nuestros resultados y los reportes ya enunciados.

El bajo peso al nacimiento de los recién nacidos de embarazos logrados por FIVTE se ha atribuido más al uso de medicamentos para la inducción de la ovulación y a las características maternas que al procedimiento en sí (20,15). En el 2004 Schieve et al (20), reportó una disminución del 64% del riesgo de bajo peso al nacimiento en embarazos logrados con TRA en un período de cuatro años a partir de un reporte previo publicado en el 2002 (9) lo que atribuyó probablemente a vigilancias más estrechas de éstos embarazos.

En lo que se refiere al bajo peso al nacimiento en embarazos múltiples, no se encontró en nuestro estudio diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (gemelares dobles y triples), resultado que concuerda con el estudio de Fitzsimmons et al (22); sin embargo es de anotar que en el presente estudio, en embarazos gemelares dobles, un 14 (70%) vs 23 (58%) y en los triples 11 (74%) vs 19 (66%) de los casos y controles respectivamente nacieron con bajo peso.

Lo anterior es de mucha importancia ya que, aunque en nuestra población la mortalidad neonatal fue muy baja (sólo dos productos de los 35 nacidos de embarazos dobles y triples), en general la morbimortalidad aumenta de acuerdo a la incidencia de bajo peso al nacimiento.

Algunos autores (22,26) encuentran un mejor resultado perinatal en gemelares dobles logrados con FIVTE vs espontáneos lo cual atribuyen a la mayor incidencia de embarazos bicoriales logrados con ésta técnica.

Diversos autores (13,18) han relacionado a la mayor proporción de pacientes >35 años, de pacientes primigestas y con embarazos múltiples entre la población que logra embarazo por FIVTE con un aumento en la presentación de complicaciones como DG y EHIE. Sin embargo en el presente estudio no se corrobora lo anterior pero sí concuerda con Jackson et al (28) quienes tampoco encuentran diferencias significativas en éstas variables, lo cual podría explicarse por el hecho de que en nuestro estudio se pareó la población de casos y controles por edad y número de fetos, y además, por el hecho de que la diferencia en la paridad no fue estadísticamente significativa entre los grupos.

En las pacientes con feto único, el porcentaje de cesáreas en nuestro estudio fue de 73.0 vs 57.7% para los grupos de casos y controles respectivamente ($p=0.2$), de acuerdo a lo reportado por otros autores (5,8,34) que al igual que nosotros encuentran mayor índice de cesárea en sus grupos de estudio, pero alcanzando ellos sí, una diferencia significativa entre los grupos.

El mayor índice de cesárea en el grupo de casos en general se reporta secundario al aumento de cesáreas electivas realizadas tanto por la tensión emocional de las pacientes al considerar su embarazo de "riesgo" como a la apreciación tanto de pacientes como de médicos de que los productos son valiosos. Probablemente la falta de significancia en nuestro estudio al respecto, se podría explicar por el hecho de que las pacientes no fueron pareadas de acuerdo a su paridad (sino sólo de acuerdo edad y número de fetos), habiendo en la población de controles ocho pacientes que tuvieron como indicación de cesárea el antecedente de dos cesáreas previas siendo ésta una indicación absoluta de cesárea en la institución; situación que fue controlada en otros estudios al parear de acuerdo a paridad (8,34).

Aunque en embarazos múltiples también se demuestra una mayor incidencia de cesáreas en algunos estudios (7,36), ésta variable no es valorable en nuestra población debido a que por norma de la institución, los embarazos de 2 o más fetos son indicación de cesárea.

Nosotros no encontramos una mayor incidencia de placenta de inserción baja en el grupo de embarazos logrados por FIVTE. Sin embargo diversos autores (5,13,18) reportan lo contrario, probablemente explicado por el efecto de la técnica de transferencia de embriones al dejarlos en la parte baja del útero o por el efecto de las contracciones uterinas por el paso del catéter, ya que la placentación anormal es rara aún en los embarazos logrados por FIVTE.

Se necesitaría probablemente un estudio multicéntrico para corroborar una mayor incidencia de placenta previa en los embarazos logrados por FIVTE poniendo especial énfasis a la relación entre la técnica de transferencia embrionaria y la incidencia de placenta de inserción baja.

La mayor incidencia de malformaciones en recién nacidos de embarazos logrados con FIVTE es controversial, ya que mientras existen estudios que apoyan esto (17,24,29), otros autores reportan incidencias similares entre los grupos de estudio y control (25), por lo que se requiere una mayor cantidad de estudios con grandes poblaciones para valorar la verdadera incidencia de malformaciones en éstos embarazos. En el presente estudio no se detectó ninguna malformación en los grupos analizados.

Nosotros no encontramos diferencias significativas en cuanto a la valoración de Apgar ni al ingreso de los recién nacidos a terapia intensiva neonatal contrario a lo reportado por otros autores (10,26).

Por último, en cuanto a mortalidad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, conforme a lo reportado por algunos autores (28) y contrario a lo reportado por otros (5,6,26).

I. CONCLUSIONES

En la investigación realizada, sólo encontramos diferencias significativas en las variables de edad gestacional al nacimiento, en el Capurro y en el sexo de los productos de embarazos con feto único. Lo anterior se traduce en que los productos nacidos de éstos embarazos logrados por FIVTE nacen a una menor edad gestacional y que la mayor proporción de recién nacidos son de sexo femenino.

No existe una mayor incidencia de complicaciones perinatales en embarazos logrados con FIVTE en comparación con embarazos espontáneos, sin embargo es cierto que entre mayor sea el orden fetal en éstos embarazos, pueden presentar- se más complicaciones, independien- mente de si fueron logrados por FIV o de forma espontánea, por lo cual uno de los objetivos más importantes a lograr deberá ser reducir al máximo las tasas de embarazos múltiples mediante la transferencia de un menor número de embriones.

Al analizar los resultados obtenidos en el presente estudio se debe tomar en cuenta el tamaño de la población estudiada, por lo que se requieren estudios con muestras más grandes para corroborar los resultados obtenidos.

Por último, éste estudio analizó los resultados de todos los ciclos realizados de 1999 hasta el año 2004. En los primeros tres años de éste período, se transferían hasta seis embriones de acuerdo a la edad de la paciente y a la calidad de los mismos. A partir del año 2004, tratamos de transferir sólo tres embriones como máximo por paciente, con el fin de reducir la tasa de embarazos múltiples.

I. BIBLIOGRAFIA

1. Nygren KG, Andersen AN. Assisted Reproductive Technology in Europe, 1997. results Generated from European Registers by ESHRE. The European IVF-Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE). Hum Reprod 2001; 16: 384-391.
2. Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive Techno-logy in the Unites States: 2000 results generated from the American Society for Repro- ductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Registry. Fertil Steril 2004; 81: 1207-1220.
3. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Disponible en [URL://http://www.redlara.com/esp/registro.asp](http://www.redlara.com/esp/registro.asp).
4. Australian in vitro Fertilisation collaborative Group. High incidence of preterm births and early losses in pregnancy after in vitro fertilisation. BMJ 1985; 29: 1160-1163.
5. Tan S, Doyle P, Campbell S, Beral V, Rizk B et al. Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normaly conceived pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 778-784.
6. Olivennes F, Rufat P, André B, Pourade A, Quiros M.C. Frydman R. The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself.Human Reprod 1993; 8: 1297-1300.
7. Olivennes F, Fanchin R, Kadhel P, Fernandez H, Rufat P et al. Perinatal autocomo of twin pregnancies obtained after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. Fertil Steril 1996; 66: 105-109.
8. Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: A Case-control study. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 688-695.
9. Schieve L, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G et al. Low and Very Low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Eng J Med 2002; 346: 731-737.
10. Manoura A, Korakaki E, Hatzidaki E, Bikouvarakis S, Papageorgiou M et al. Perinatal autocomo of twin pregnancies after in vitro fertilization. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 1079-1084.
11. Koudstaal J, Bruinse H, Helmerhorst FM, Vermeiden W, Willemsen W, Visser G. Obstetric autocomo of twin pregnancies after in vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. Human Reprod 2000; 15: 935-940.
12. Daniel Y, Ochshorm Y, Fait G Geva E, Bar-Am A, Lessing JB. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. Fertil Steril 2000; 74: 683-689.
13. Tanbo T, Dale PO, Lunder O, Moe N, Abyholm T. Obstetric Outcome in Singleton Pregnancies After Assisted Reproduction. Obstet Gynecol 1995; 86: 188-192.

14. Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril* 1998; 70: 240-245.
15. Koudstaal J, Braat M, Bruinse H, Naaktgeboren N, Vermeiden W, Visser A. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Human Reprod* 2000; 15: 1819-1825.
16. Koivurova S, Hartikainen A, Sovio U, Hemminki E, Jävelin R. Growth, psychomotor and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Human Reprod* 2003; 18: 2328-2336.
17. Hansen M, Bower C, Milne E, Klerk N, Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects- a systematic review. *Human Reprod* 2005; 20: 328-338.
18. Verlaenen H, Cammu H, Derde MP, Amy J. Singleton Pregnancy after In Vitro Fertilization : Expectations and outcome. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 906-910.
19. Dhont M, Neubourg F, Van Der Elst J, Sutter P. Perinatal Outcomes of pregnancies After Assisted reproduction: A Case-Control Study. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 575-580.
20. Schieve L, Ferre C, Peterson H, Macaluso M, Reynolds M, Wright V. Perinatal Outcome Among Singleton Infants Conceived Through Assisted reproductive Technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1144-1152.
21. Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. *Human Reprod* 1998; 13: 1702-1705.
22. Fitzsimmons B, Bebbington M, Fluker M. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: Assisted reproduction versus spontaneous conception. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1162-1167.
23. Petersen K, Hornnes P, Ellingsen S, Jensen F, Brocks V, et al. Perinatal outcomes after in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 129-131.
24. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U et al. Neonatal outcomes and congenital malformations in children born after in vitro fertilization. *Human Reprod* 2002; 17: 1391-1398.
25. Tarlatzi B, Grimbizis G. Pregnancy and child outcome after assisted reproduction techniques. *Human Reprod* 1999; 14: 231-242.
26. Helmerhorst F, Perquin D, Donker D, Keirse M. Perinatal outcomes of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* , doi:10.1136/bmj.37957.560278.EE
27. Tough S, Greene C, Svenson L, Belik J. Effects of in vitro fertilization on low birth weight, preterm delivery, and multiple birth. *J Pediatr* 2000; 136: 618-622.
28. Jackson R, Gibson KA, Wu Y, Croughan M. Perinatal Outcomes in Singletons Following In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551-563.
29. Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Human Reprod* 2001; 16: 504-509.

30. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren K, Wennerholm U. Deliveries and children born after in vitro fertilization in Sweden 1982-1995 a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1579-1585.
31. Addor V, Santos-Eggimann B, Fawer C, Paccaud F, Calame A. Impact of infertility treatments on the health of newborns. *Fertil Steril* 1998; 69: 210-215.
32. Wang J, Norman R, Kristiansson P. The Effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Human Reprod* 2002; 17: 945-949.
33. Doyle P, Beral V, Maconochie N. Preterm delivery low birth weight and small for gestational age in liveborn singleton babies result from in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1992; 7: 425-428.
34. Zádori J, Kozinsky Z, Orvos H, Katona M, Pal A, Kovacs L. Dilemma of Increased Obstetric risk in pregnancies Following IVF-ET. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 216-221.
35. Tallo C, Vohr B, Oh W, Rubin L, Selfer D, Haning RV. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995; 127: 794-800.
36. Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz R. Twin Pregnancies conceived by Assisted reproductive Techniques: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 369-372.
37. Ochoa R. S, Barros D. J, Paredes C. C, Barroso V. G, Villalobos A. S y cols. Resultado perinatal de un programa de reproducción asistida institucional. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72: 619-627.
38. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia 2003. Editores Impresores Fernández S.A. de C.V. México, D.F.; 2003.
39. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y Procedimientos de Neonatología 2003. Editores Impresores Fernández S.A. de C.V. México, D.F., 2003.
40. Ahued AJ, Fernández CC, Bailón UR. Ginecología y obstetricia aplicadas; segunda edición; Manual moderno S. A. de C.V. México 2003
41. D'Suozza SW, Rvlin E, Cadman J, Richards B, Buck P, Lieberman BA. Children conceived by in vitro fertilisation after fresh embryo transfer. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: 70-74.
42. Reubinoff BE, Samuloff A, Friedler S, Schenker JG, Lewin A: Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestation different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril* 1997; 67: 1077-1083.
43. Wennerholm UB, Janson PO, Wennergren M, Kjellmer I. Pregnancy complications a short-term Follow-up of infants born after in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 565-573.
44. Govaerts I, Devreker F, Koenig I, Place I, Van den Bergh M, Englert Y. Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 1514-1518.
45. Friedler S, Mashiach S, Laufer N, Births in Israel resulting from in vitro fertilization Embryo transfer, 1982-1989 national Registry for the Israeli Association for Fertility and Research. *Hum Reprod* 1992; 7: 1159-1163.

46. Ho ML, Chen JY, Ling UP, Chen JH, Huang CM, Chang CC, Su PH. Changing epidemiology of triplet pregnancy: etiology and outcome over twelve years. *Am J Perinatol* 1996;13:269-275
47. Frydman R, Belaisch Allart J, Fries N, Hazout A, Glissant A, Testard J. An obstetric assesment of the first 100 Births from the in vitro fertilization program at Clamart, France. *Am J Obstet Gynecol* 1986;54:550-555.
48. Wada I, Macnamee MC, Wick K, Bradfield JM, Brinsden PR. Birth Characteristics and perinatal outcome of babies conceived from cryopreserved embryos. *Human reprod* 1994;9:543-546.
49. Wennerholm UB, Hamberger L, Nilsson L, Wennergren M, Wikland M, Bergh C. Obstetric and perinatal outcome of children conceived from cryopreserved embryos. *Human reprod* 1997;12:1819-1825.
50. Aytos A, Van den Ae, Bonduelle M, Camus M, Joris H, et al. Obstetric outcome of pregnancies after tranfe of cryopreserved and fresh embryos obtained by conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1999;14:2619-2624.
51. Bounduelle M, Liebaers I, Dekerterlaere V, Derde M, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a corhoert de 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod* 2002; 3: 671-694.
52. Kozinszky Z, Zadori J, Orvos H, katona M, Pal a, Kovacs L. Obstetric and neonatal risk of preganacies after assisted reproductive technology: a matched control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82: 850-856.
53. Buitendijk SE. Children after In vitro fertilization. An overview of the literature. *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15:52-65.

I. ANEXOS

ANEXO 1

Protocolo de estimulación ovárica

Debido a que los procedimientos de FIVTE se realizan por ciclos, es decir, en las últimas dos semanas de cada mes y a fin de conseguir una fecha de última menstruación de acuerdo con la edad, a las pacientes se les recetó un anovulatorio oral durante un mínimo de 21 días a base de norgestrel 0.50mg y etinilestradiol de 0.05mg (Ovral).

Todas las pacientes se trataron con el protocolo largo de agonistas de GnRH y acetato de Leuprolide (Lucrin Solución Kit). Se administró 1 mg por vía subcutánea (SC) durante siete días, hasta que se logró la desensibilización hipofisiaria. Luego se disminuyó la dosis del agonista a 0.5mg/día y se inició la administración de hormona folículo estimulante recombinante (FSHr) en forma de folitropina alfa o beta (Gonal F o Puregón) a dosis afines con la edad: <35 años, 300UI/día; de 35 a 38 años, 375UI/día y > 38 años, 450UI/día por vía subcutánea. Se realizó ultrasonido transvaginal basal con transductor multifrecuencia de 5 a 7.5 MHz con el modelo SI Sonoline 400 (Aloka, Japón).

Así mismo, se efectuó la medición de las concentraciones séricas de hormona folículo estimulante (FSH) y Estradiol (E2) después de 7 días de administración de acetato de leuprolide. En los casos en que la c

oncentración sérica de FSH y E2 fueron de >5UI/ml y de 80pg/mL, respectivamente, se continuó la administración de acetato de leuprolide a la misma dosis durante 48 horas más y se repitieron estudios hasta que se logró la desensibilización. Después se indicó la FSHr. Se realizó un ultrasonido cada 24 a 48hrs a partir del octavo día del ciclo o el sexto de estimulación ovárica.

Con el fin de establecer una correlación de crecimiento folicular con la maduración ovocitaria y vigilar la ausencia de pico prematuro de hormona luteinizante (LH), a todas las pacientes se les efectuó determinación sérica de LH y estradiol el día de la inducción de la ovulación con hormona gonadotropina coriónica (hCG). Cuando 3 o más folículos > de 18mm de diámetro y determinación sérica de estradiol >500pg/mL, se ordenó la aplicación de 10,000UI de hCG urinaria o 250mcg de hCG recombinante (Profasi u Ovidrel) La recuperación de los ovocitos se realizó por vía transvaginal guiada por ultrasonido 34 y 36 horas después de la aplicación de hCG.

Los ovocitos se incubaron en fluido tubario humano, suplemento de suero sintético sustituto al 10% (Irvine Scientific, Santa Ana, CA), con aceite mineral (Lab. Squibb, California), en cajas de cuatro pozos (Falcon, Becton Dickinson, NJ), a 37 grados C y en 5% de bióxido de carbono. Se inseminaron con aproximadamente 50 000 espermatozoides móviles por ovocito y 16-20 horas después se corroboró la identificación de dos pronúcleos. Una vez corroborada la fertilización se realizó cultivo de los preembriones en caja de Petri (Falcon, Becton Dickinson, NJ) en gotas de 40 microlitros del mismo medio con aceite mineral. Se valoró la segmentación 24 horas hasta la transferencia de los mismos.

La preparación del semen para la inseminación de los ovocitos se efectuó mediante la técnica de 2 gradientes de concentración Isolate upper-lower (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) (gradientes de 40 y 90% respectivamente). La

muestra seminal se colocó volumen a volumen con fluido tubario humano y se suplementó con suero sintético sustituido al 8.5% sobre los gradientes de Isolate. Se centrifugó a 1600 revoluciones por minuto durante 10 minutos y se retiró el sobrenadante. Después se realizó el lavado mediante centrifugado a 1800rpm por 5 minutos se eliminó el sobrenadante y la muestra se ajustó a 1ml para obtener los espermatozoides mediante técnica de swin.up.

La transferencia embrionaria se realizó 72hrs posterior a la recuperación ovocitaria, con catéter de Frydman (Laboratoire C.C.D, París, Francia) o catéter de Asch (Cook Ireland LTD, Spencer, IN)

El soporte de la fase lútea se hizo a partir del día de la recuperación de los ovocitos, con progesterona en gel vaginal a razón de 270mg/día (Crinone al 9%, Lab Serono, Italia) o parenteral mediante la aplicación intramuscular de 50mg/día (Cuerpo amarillo Fuerte, Lab Hormona, México). Se prescribió 17 β -estradiol a dosis de 2, 4 o 6mg/día cuando las concentraciones séricas del día siete postransferencia fueron de 100-150, de 50 a 100 o 50 pg/ml respectivamente y no se aplicó si fue mayor de 150pg/ml.

Los análisis de las concentraciones séricas de las hormonas Foliculo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E2), Progesterona (P4) y unidad beta de hCG(hCG-B) se determinaron mediante el ensayo inmunoquimicoluminiscencia (ACS :180, automate-chemiluminescence sistem, Bayer Corp. NY), con coeficiente de variación intra e interensayo de 1.81 a 0.78% de 0.37 a 0.30%, de 1.78 a 6.59%, de 4.27 a 0.62% y de 2.33 a 4.21% para la FSH, LH, E2, P4 y hGC-B respectivamente

II. GLOSARIO.

APP Amenaza de Parto Pretérmino

DG Diabetes Gestacional

DM Diabetes Mellitus

EG Edad Gestacional.

E2 Estradiol

EHIE Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo o Preeclampsia

FIVTE Fertilización In Vitro con Transferencia de Embriones.

FSH Hormona Folículo Estimulante

HASC Hipertensión Arterial Sistémica Crónica

hGC Hormona Gonadotropina Corionica

LH Hormona Luteinizante

PBEG Peso Bajo Para Edad gestacional

RPM Ruptura Prematura de membranas.

Sdg Semanas de Gestación

TRA Técnicas de reproducción asistida

UCIN Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal.