



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

**Hospital Ángeles Lomas**

**“MORBILIDAD OBSTETRICA Y PERINATAL  
EN TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA  
DE ALTA COMPLEJIDAD”**

**T E S I S**

Para obtener el Título de:  
**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA**

**PRESENTA  
DRA. JENNY DIAZ CALVILLO**

**DR. ALBERTO KABLY AMBE**  
DIRECTOR DE TESIS





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

MEXICO, DF.

2010

**FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DE TESIS:**

**MORBILIDAD OBSTETRICA Y PERINATAL EN TECNICAS  
DE REPRODUCCION ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD.**

---

**DR. SAMUEL KARCHMER KRIVITZKY  
DIRECTOR MÉDICO**

---

**DR. MANUEL GARCÍA VELASCO  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. ALBERTO KABLY AMBE  
DIRECTOR DE TESIS**

## **DEDICATORIA**

**A EL, POR SER MI HEROE DE VICTORIAS SIN PAGA,  
QUE CON SU ESPIRITU DE LUCHA ME COLMO DE BIENES  
QUE NO SON EFIMEROS, POR EL CONTRARIO ETERNOS.  
A TI MI JESUS,  
POR ESTAR SIEMPRE DESDE EL CIELO, AHORA MAS JUNTO A MI  
A TI PAPA  
QUE FUI TU ORGULLO, PERO AHORA SOY LA PROFESIONAL  
CON DESEOS DE SER MEJOR Y SEGUIR,  
SIEMPRE ADELANTE, SIN DEJARME VENCER.**

**A ELLA,  
A MI MAMA,... POR ESTAR AQUI O ALLA,...  
POR SER Y SENTIR, POR EXPRESAR SU EMOCION DE MUJER,  
DE QUE TU SUFRIR ME DIO ALIENTO A TODA CONQUISTA,  
EN TODA JORNADA, PARA POR SIEMPRE SERVIR!!  
QUE CON SU ESPIRITU ME HA PERMITIDO, EXISTIR,  
GRACIAS POR SIEMPRE, A TI.  
PORQUE HAS DETERMINADO QUE SEA YO:  
GUIA Y FUERZA.  
PARA MIS PEQUEÑAS HERMANITAS,  
VIRIDIANA Y DIANA, ¡UNICAS!  
POR LAS QUE SIENTO ALGO MUY ESPECIAL,  
POR LAS QUE DESEO, EL MUNDO CONQUISTAR,  
DESEANDO QUE NADA, NI NADIE LAS DAÑE,  
LAS QUIERO.  
AL IGUAL QUE A MI HERMANO, MI MEJOR AMIGO,  
SABES ESTAS EN MI CORAZON.**

**AL AMOR,  
POR PERMITIRME RECREAR MI ALMA  
POR PERMITIR SEGUIR DESCUBRIENDO  
EL TESORO QUE DA VIDA A NUESTRO EXISTIR.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

**En especial al Dr. Alberto Kably, que toda extensa palabra, sería la más pequeña a un TODO ofrecido, Gracias por creer en mi, le quedo eternamente agradecida**

**A todo y cada uno de mis maestros como:**

**al Dr. Karchmer por su emblemática figura de trabajo y perfección;**

**al Dr. Quesnel, por su gran sensibilidad y ejemplo profesional;**

**al Dr. Zamora, por su preocupación desinteresada;**

**a mi queridísimo Dr. Medina, que en ese sencillo espacio del Hospital General de Cuautla, Mor. me permitió crecer y obtener toda la confianza médico-quirúrgica, brindándome su amistad;**

**al Dr. Altamirano, por hacer de mi pensar y mi sentir algo diferente, creativo y nuevo**

**A Gustavo Pagaza, por los momentos lindos que pasamos juntos y ser un hombre importante en mi vida.**

**A mis mejores amigos ( Leonor, Lorena, Amparo, Erika, Rebeca , Carlos) y compañeros por sus risas, y ensueños, muy en especial a mi gran amiga Mireya, por compartir cada uno de los momentos – buenos y malos – de estos cuatros años de la especialidad, y ser mi hermana, desde los ayeres de ser adolescente hasta el hoy de enfrentarnos a ser mejores.**

**A todas y cada una de mis pacientes que permitieron integrar el conocimiento a su problema de salud, gracias por su confianza.**

## ÍNDICE.

<b>Dedicatoria.....</b>	<b>I</b>
<b>Agradecimiento.....</b>	<b>II</b>
<b>Capítulo 1.</b>	
Introducción .....	1
Planteamiento del Problema.....	7
Marco Teórico.....	8
<b>Capítulo 2.</b>	
Objetivos.....	21
Hipótesis.....	22
Justificación.....	23
Materiales y Métodos.....	24
<b>Capítulo 3.</b>	
Resultados y Análisis.....	34
<b>Capítulo 4.</b>	
Discusión.....	40
Conclusiones.....	42
<b>Capítulo 5.</b>	
Anexos .....	43
<b>Capítulo 6.</b>	
Bibliografía.....	46

# INTRODUCCIÓN

En esta era de grandes avances científicos, las técnicas de reproducción asistida se han desarrollado cada día más, permitiendo que en menos de tres décadas, se hayan logrado éxitos que no eran imaginables durante el siglo pasado (1). El desarrollo científico en este campo ha pasado por muchas etapas, desde el inicio de la fertilización in vitro, en el que se realizaban ciclos naturales con la obtención de un solo embrión, hasta el desarrollo y transferencia de múltiples embriones (2). Esto trajo como consecuencia mayor tasa de éxito; sin embargo, surgió el problema del aumento en el número de embarazos múltiples de alto orden fetal, los cuales presentan una alta tasa de morbi-mortalidad. El embarazo de alto orden fetal, se puede asociar a un aumento de resultados perinatales adversos, que comprometen el bienestar materno y fetal como lo es, la prematuridad, el aborto y la preeclampsia entre otras.

Existe evidencia reciente de tasas más altas de resultados adversos en embarazos únicos concebidos en Fertilización in vitro (FIV), comparados con los concebidos espontáneamente. Aunque actualmente sabemos que es difícil separar los riesgos relacionados con la FIV, y los asociados a patología reproductiva; debido a que las pacientes de FIV en general tienen una edad promedio mayor, y esta es un factor de riesgo independiente para muchas complicaciones (3).

Esta problemática del aumento en la frecuencia de patologías perinatales conlleva un motivo de preocupación al ginecoobstetra, compartido por los equipos de reproducción asistida, por los perinatólogos, y autoridades sanitarias, así como por la paciente y su pareja.

Los profesionales del ámbito de la reproducción asistida deben ser conscientes de los riesgos derivados del embarazo de alto orden fetal y perinatal, así como a los obstáculos a los que se pueden enfrentar en cualquier momento con una paciente que ha recibido este tipo de intervención para conseguir un embarazo, siendo necesario que a la hora de la toma de decisiones el equipo de reproducción asistida deberá tener en sus manos una evaluación integral al problema reproductivo de la mujer y su pareja, para incidir no solo en el logro de una gestación sino ir más allá, ofertar una calidad de vida óptima para el producto de dicho procedimiento reproductivo.

Como futuro médico ginecoobstetra, he tenido el privilegio de recibir una formación única, objetiva, de ejemplo sin par, de un **Gran Maestro, el Dr. Alberto Kably**, quien desde mis años de principiante en la Reproducción Asistida, hizo enfrentarme a mis propias ataduras y lograr conocer un mundo de pasión, entrega y profesionalismo, permitiendo que cada momento de contacto en los procedimientos para y con las pacientes, pudiera desarrollar mis competencias, no solo médicas, sino lo más, mis capacidades humanas, a Ud., mi total reconocimiento.

Por todo ello, el gran interés en este trabajo de tesis, que desea plasmar el gran campo de conocimientos, que tenemos en el equipo de Reproducción Asistida que el Dr. Kably encabeza, y donde podemos plantearnos sin temor a equivocarnos, que su dedicación y entrega se observa en los resultados perinatales obtenidos, que en el presente trabajo presentamos, a través de un análisis concreto de la experiencia de seis años de trabajo propositivo y enriquecedor.

## RESUMEN.

**ANTECEDENTES.** La fertilización in vitro se utilizan actualmente de forma amplia. representando casi 3 millones de nacimientos en todo el mundo. Las complicaciones presentadas en los embarazos concebidos por FIV, se reportaron desde 1985 y actualmente se establece una asociación con a tasas más altas de resultados adversos al ser comparados con embarazos únicos espontáneos.

Las mujeres con embarazos únicos concebidos por FIV tienen mayor riesgo para preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa y mortalidad perinatal; así como, se observa un mayor riesgo relativo para inducción de parto, cesárea de urgencia y electiva. Existe un incremento leve en las anomalías cromosómicas estructurales y numéricas, especialmente en casos de ICSI para manejo de factor masculino. Se ha reportado un incremento del riesgo de muerte perinatal e infantil en embarazos concebidos por FIV. Esta asociación puede ser atribuida principalmente a los embarazos múltiples.

**OBJETIVO.** Describir la morbi-mortalidad obstétrica y perinatal en embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer del Hospital Ángeles Lomas en periodo 2002-2007.

**MATERIAL Y METODOS.** Es un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo que se realizó en 167 embarazos, concebidos por técnicas de reproducción asistida de Alta Complejidad en CEPAM del Hospital Ángeles Lomas. Se utilizaron pruebas de Chi cuadrada, proporciones, cuadros de contingencia, medidas de tendencia central, dispersión con promedio y desviación estándar, para analizar las probables asociaciones e incidencia de morbilidad obstetricia y peri natal en dichos embarazos.

**RESULTADOS.** Se incluyeron 167 pacientes embarazadas con técnicas de alta complejidad (FIV o /ICSI) que cumplieron los criterios de inclusión, con un rango de edad 30 a 34 años, siendo el diagnóstico de infertilidad más frecuente el factor tubo-peritoneal, el protocolo de estimulación más utilizado fue el de Antagonistas, la técnica más realizada para la fertilización fue el ICSI (51.2 %), transfiriendo 3 embriones en promedio.

Obteniendo, embarazos únicos en un 74% y de estos, 59 pacientes (49.1 %) se utilizó ICSI como técnica de fertilización. El embarazo gemelar doble se presentó en el 22.1 % de las pacientes y de estos 17 pacientes (45.9 %) se les realizó ICSI. El embarazo gemelar triple o de alto orden fetal se presentó 5.9% de las pacientes, utilizándose ICSI en el 80%.

De las pacientes estudiadas observamos que 31 pacientes (21 %) terminaron en aborto. El embarazo ectópico fue de 1.19%; sin embargo no hay evidencia de asociación  $p \geq .123$ .

En la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo, no observamos asociación alguna siendo  $p \geq 1.0000$  con una frecuencia de 8.9% (15 pacientes), se presentaron tres casos de Diabetes Gestacional A1 con una frecuencia de 1.7% sin asociación alguna a la técnica empleada. Con respecto a placenta previa solo tuvimos 1 caso representando una frecuencia de 0.59%, no presentándose ningún caso de DPPNI.

La vía de resolución fue 101 pacientes (60.4%) por vía cesárea, 13 pacientes (7.78%) por parto. El señalar que tenemos una  $p < .04$  en relación a la técnica de inseminación y la cesárea. Observamos parto pretérmino en el 15.5% de las pacientes. La frecuencia de óbito fue de 1.19 % con una  $p = .812$ . Las alteraciones cromosómicas solo se reportó un caso de Sx Down con una frecuencia de 0.59% que no tiene asociación con una  $p = .694$ . Las patologías al nacimiento estuvieron presentes en 37 neonatos, pero no se asociaron a técnicas de FIV o ICSI, solo existió una tendencia, que se relaciona con la edad gestacional, a mayor prematuridad mayor incidencia de enfermedades.

**CONCLUSIONES.** Actualmente sabemos que es difícil separar los riesgos relacionados con Técnicas de reproducción asistida y los asociados a patología reproductiva; sin embargo el análisis concreto de este trabajo en la experiencia de 6 años de nuestro Centro de Reproducción pudimos observar un incremento de nacimientos múltiples posterior es al uso de FIV comparado con los embarazos espontáneos y este tipo de embarazo se asocio a prematuridad, bajo peso al nacimiento y patología de prematuro. No pudimos corroborar en este estudio aumento en la morbilidad obstétrica y neonatal, en embarazos únicos concebidos por técnicas de reproducción asistida se alta complejidad. .

## ABSTRACT.

**ANTECEDENTS.** IVF is now used widely, representing almost 3 million births worldwide. Complications in pregnancies conceived by IVF, were reported since 1985 and is currently establishing an association with higher rates of adverse outcomes when compared with spontaneous pregnancies only. Women with single pregnancies conceived by IVF have increased risk for preeclampsia, gestational diabetes, placenta previa, and perinatal mortality, as well as been an increased relative risk for induction of labor, elective and emergency cesarean section. There is a slight increase in the structural and numerical chromosomal abnormalities, especially in cases of ICSI for male factor management. It has been reported an increased risk of perinatal and infant death in pregnancies conceived by IVF. This association can be attributed mainly to multiple pregnancies.

**OBJECTIVE.** Describe the morbidity and obstetric and perinatal mortality in pregnancies conceived by assisted reproduction techniques of high complexity at the Center for Specialty Care Women's Hospital Ángeles Lomas in period 2002-2007.

**MATERIAL AND METHODS.** It is an observational, analytical, longitudinal and retrospective that was conducted in 167 pregnancies conceived by assisted reproduction techniques in highly complex CEPAM Hospital Ángeles Lomas. We used chi-square test, proportions, contingency tables, measures of central tendency, dispersion with average and standard deviation to analyze the likely impact of partnerships and ob / peri natal morbidity in these pregnancies.

**RESULTS.** We included 167 pregnant patients with high technical complexity (or IVF / ICSI) who met the inclusion criteria, with an age range 30 to 34 years, the diagnosis of infertility is more common tube-peritoneal factor, the stimulation protocol was the most commonly used antagonists, the most accomplished for fertilization was ICSI (51.2%), transferred 3 embryos on average.

Obtaining single pregnancies by 74% and of these, 59 patients (49.1%) was used as a technique of ICSI fertilización. El double twin pregnancy was present in 22.1% of patients and of these 17 patients (45.9%) were ICSI performed. The triplet pregnancy or fetal high order was presented 5.9% of patients using ICSI in 80%.

Of the patients studied we observed that 31 patients (21%) ended in abortion. The ectopic pregnancy was 1.19%, but no evidence of association  $p \geq 123$ .

In hypertensive disease of pregnancy, did not observe any association  $p$  is  $\geq 1.0000$  with a frequency of 8.9% (15 patients), there were three cases of gestational diabetes A1 with a frequency of 1.7% without any association to the

technique used. With respect to placenta previa had only 1 case representing a frequency of 0.59%, not presenting any of DPPNI.

The track resolution was 101 patients (60.4%) by caesarean section, 13 patients (7.78%) at birth. The note that we have a  $p < .04$  in relation to the technique of insemination and caesarean section. Observed in preterm delivery 15.5% of patients. The frequency of death was 1.19% with a  $p = .812$ . Chromosomal alterations are only reported one case of Down Sx at a rate of 0.59% which has no association with  $p = 694$ . The pathologies were present at birth in 37 infants, but were not associated with IVF or ICSI techniques, there was only a trend, which is related to gestational age, a higher incidence of premature disease.

**CONCLUSIONS.** Today we know that it is difficult to separate the risks associated with assisted reproductive techniques and those associated with reproductive disease, but the specific analysis of this paper on the experience of 6 years of our Reproduction Center saw an increase in multiple births is the posterior use of IVF compared with spontaneous pregnancies and this type of pregnancy is associated with prematurity, low birth weight and premature pathology. We could not confirm in this study increase in obstetric and neonatal morbidity in pregnancies conceived by only assisted reproduction is highly complex

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las reproducción asistida hoy por hoy, es una herramienta valiosa para tratar a la pareja infértil; actualmente se puede asistir a la reproducción con intervenciones en cualquier nivel, desde la estimulación hormonal de la ovogénesis hasta el uso de las Técnicas de Reproducción Asistida que tienen por objeto hacer posible la fecundación, desarrollo preimplantacional y la implantación, cuando estos fenómenos no ocurren de forma espontánea en el organismo de la mujer.

Por lo que desde sus inicios, se ha puesto gran atención sobre la evolución perinatal de los embarazos obtenidos por dichas técnicas, existiendo en la literatura evidencia de un aumento en la morbi-mortalidad .

El Centro Especializado para la Atención de la Mujer en el Hospital Ángeles Lomas es una de las clínicas más importantes del país, donde acuden un gran número de parejas para manejo de infertilidad, por ello podemos realizar un análisis sobre la morbilidad obstétrica y neonatal en embarazos concebidos por técnicas de alta complejidad (FIV e ICSI); así como estudiar diferentes variables y su relación con la edad como factor confusor en la evolución perinatal.

Establecer la frecuencia de resultados perinatales adversos posibilita un punto de vista, para darnos cuenta de los alcances y límites de la reproducción asistida en nuestro contexto hospitalario, ya que lo que se pretende es ofertar una atención de calidad, reconociendo los riesgos por el médico obstetra e impactar en la calidad de vida de esa pareja al tener un neonato viable y lo más con salud.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es el incremento en la morbilidad obstétrica y neonatal en embarazados concebidos por técnicas de alta complejidad ( FIV o ICSI) en reproducción asistida en pacientes atendidas en Centro Especializado para la Atención de la Mujer en el Hospital Ángeles Lomas?

# MARCO TEÓRICO

## DEFINICIÓN

Se define como Fertilización in vitro (FIV); a la técnica de reproducción asistida de alta complejidad, donde se manipulan de manera extracorpórea los gametos (femeninos y masculinos) y embriones, con el fin de conseguir un embarazo (2)

La FIV puede solucionar una gran cantidad de problemas de infertilidad; sin embargo, para que tenga éxito los espermatozoides deben de que atravesar el cúmulo ooforo y la zona pelúcida para llegar al oolema. Cuando existe un factor masculino severo esto no ocurre y es necesario realizar la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), procedimiento en el que, con ayuda de un micromanipulador, se introduce un espermatozoide en el citoplasma del ovulo (1). A pesar de ser relativamente nueva (1992) es la técnica que, después de la FIV convencional, ha tenido el mayor impacto en el tratamiento de parejas infértiles

## ASPECTOS HISTÓRICOS.

A pesar de que la fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE) es un procedimiento frecuente y aceptado en el mundo actual, los inicios no fueron fáciles. Los primeros en realizarlo en seres humanos fueron Patrick Steptoe, médico gineco-obstetra del Hospital Distrital de Oldham, Lancashire, al norte de Inglaterra, quien introdujo la laparoscopia en ese país; y Robert Edwards, que era embriólogo y genetista del laboratorio de fisiología de la Universidad de Cambridge (4).

Edwards asistió a la reunión de la Real Sociedad de Medicina, en 1968, en Londres, en donde Steptoe presentó su experiencia con el uso de laparoscopia en ginecología. Al final de la reunión, el embriólogo se acercó al gineco-obstetra porque consideraba que la laparoscopia podía resultar la mejor opción de realizar la recuperación de ovocitos en mujeres infértiles. Esto representó el inicio de más de 20 años de colaboración entre dos hombres, que condujo al nacimiento de Louise Brown, la primera "bebé probeta" 1978; y que finalizó con la muerte de Steptoe, en 1988 (1,4).

A pesar de lograr el éxito con este procedimiento, la tasa de embarazos era muy baja, por lo que se investigaron nuevos métodos, y en 1979, se publicó el trabajo que comentaba la primera experiencia exitosa de la transferencia tubárica de óvulos. Se trataba de una paciente con obstrucción bilateral de salpinges, a la que se le dieron inductores de ovulación, se realizó una inseminación artificial y, al día

siguiente, se practicó una laparotomía con reanastomosis, se aspiraron los ovocitos y se colocaron, junto con el líquido folicular, dentro de las salpinges operadas.

La primera publicación sobre una transferencia exitosa de óvulos y espermatozoides apareció en 1983, después de que 6 pacientes con historia de enfermedad pélvica inflamatoria recibieron tratamiento de estimulación ovárica; cuando se sospecho su ovulación, se les practicó una reanastomosis tubárica y luego de realizar la capacitación espermática, se mezclaron los óvulos con los espermatozoides y se colocaron dentro de las salpinges. Se lograron 2 embarazos de los cuales sólo uno llegó a término (4).

Quien logró que la transferencia intratubárica de gametos (GIFT) fuera una de las técnicas de reproducción asistida más populares fue Ricardo Asch: en 1984 publicó el estudio de la primera experiencia en pacientes con infertilidad de causa desconocida. Este investigador utilizaba la laparoscopia para extraer los ovocitos que luego colocaba, junto con los espermatozoides, en de la región ampular de la salpinge.

Cuando se realizaban los procedimientos de FIV-TE, con frecuencia se obtenían más embriones de los que se iban a transferir; esto representaba un grave problema porque muchos de los embriones se tenían que desechar. La solución para el excedente surgió cuando, en 1983, se publica el trabajo sobre el primer embarazo humano producto de la congelación de un embrión de 8 células. Debido a una complicación obstétrica, el embarazo llegó sólo a las 24 semanas de gestación. Esta técnica se perfeccionó y popularizó por lo que en la actualidad se utiliza en la mayoría de los centros donde se practican técnicas de reproducción asistida.

A pesar de la que la FIV-TE representó el mayor avance en tecnología reproductiva, existían parejas con infertilidad por factor masculino severo, que no se beneficiaban con este procedimiento. Esto provocó que se realizarán nuevas investigaciones y se crearán nuevos instrumentos que permitían micromanipular los gametos. Se comenzó a realizar la disección parcial de la zona pelúcida (PZD) del ovocito, con el fin de facilitar la entrada de los espermatozoides; luego se inyectaron espermatozoides por debajo de esta zona, a lo que se llamó inseminación subzonal (SUZI) (2,4).

Durante esta época, se pensaba que al tocar el citoplasma del ovocito se podía lesionar de manera que no se diera la fertilización o bien afecta el huso meiótico; sin embargo, debido a un accidente de laboratorio se introdujo un espermatozoide en el citoplasma del 'ovulo y se vio que este mantenía su capacidad reproductiva. Los primeros trabajos sobre embarazos y nacimientos mediante esta técnica se dieron a conocer en 1992, y actualmente la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) resulta un método indispensable en todas las unidades de reproducción asistida.

Con el objetivo de ayudar a las parejas en las que la capacidad ovocitaria esta disminuida o ausente, se han usado óvulos de otras mujeres para lograr el éxito. Los primeros estudios donde se comenta sobre embarazos producto de la ovodonacion fueron publicados en 1983 por Búster (2,4).

En México, la historia de la fertilización in vitro es reciente. Fue en el Congreso Mexicano de 1984, cuando Kably y Alvarado hacen el primer reporte sobre aspiración folicular para la obtención de ovocitos; y en 1988, Santos y Hernández publican el primer nacimiento de FIVTE en nuestro país. En ese mismo año se reporta el primer nacimiento por transferencia intratubaria de gametos (GIFT) por el Instituto Nacional de Perinatología, y a partir de entonces ha habido más de 100 artículos en revistas nacionales e internacionales de autores mexicanos sobre este tema (1).

Aunque la mayoría de embarazos únicos concebidos por FIV no son complicados, existe evidencia reciente de tasas más altas de resultados adversos comparados con embarazos concebidos espontáneamente (5).

## **EPIDEMIOLOGIA**

El incremento en la realización de técnicas de reproducción asistida (RA) en las últimas dos décadas ha permitido que miles de parejas infértiles obtengan un embarazo, lo cual representa actualmente el 1% de todos los nacimientos y 18% de los nacimientos múltiples en EUA. Los métodos de reproducción asistida incluyen todos los tratamientos en los que los ovocitos y esperma se manipulan fuera del cuerpo humano, como la fertilización in vitro, con o sin inyección intracitoplasmática de esperma, cultivo embrionario, diagnóstico genético preimplantatorio, transferencia de embriones congelados o frescos, y fertilización in vitro con donadora de ovocitos, etc. (2,3).

La fertilización in vitro se utilizan actualmente de forma amplia. Representando casi 3 millones de nacimientos en todo el mundo y más del 1% de los nacimientos en el Reino Unido. En cuanto a las complicaciones presentadas en los embarazos concebidos por FIV, desde 1985 el "Australian In Vitro Fertilization Collaborative Group" publicó información acerca de 244 embarazos productos de FIV, basándose en una población pequeña, los autores demostraron un patrón emergente de incremento de pérdidas gestacionales, embarazos ectópicos, y lo más importante un aumento de casi tres veces de parto pretérmino comparado con población general. Los autores postularon que el incremento de morbi-mortalidad perinatal se debía a la prematuridad. En un estudio de casos-control en 1995, Tallo y colaboradores, confirmo el incremento de morbi-mortalidad perinatal en embarazos concebidos por FIV. La mayoría de éstos eran múltiples. Recientemente varios estudios se han dedicado a la morbi-mortalidad en embarazos únicos concebidos por FIV. Aunque la concepción de embarazos múltiples es un factor que afecta el pronóstico perinatal, factores como la edad materna y la paridad también deben ser considerados (1, 2,4).

Por otro lado, la mayoría de estudios epidemiológicos están de acuerdo en atribuir a la FIV, defectos congénitos con una prevalencia de alrededor 2,5% (5). Estas frecuencias, conviene resaltar que corresponde a la prevalencia de defectos en el recién nacido (número total de recién nacidos afectados por uno o más defectos congénitos, observados en el nacimiento y durante los primeros años de vida, en la población total de recién nacidos investigados), pero no refleja en absoluto su incidencia real. Además, las cifras de prevalencia de los defectos congénitos en una población concreta sólo poseen significado si se acompañan de las circunstancias específicas de la investigación y se incluye una definición clara de la patología evaluada con una perfecta metodología. Esta es la razón por la que las tasas disponibles pueden variar de manera importante y de que su comparación pueda conducir a errores. Además, se ha de tener en cuenta, el impacto que ha supuesto la posibilidad de interrumpir el embarazo tras la detección intraútero de gran número de patologías y defectos en el embrión y el feto. Ello conlleva un descenso en la prevalencia de defectos congénitos al nacimiento, con los problemas que atañe el análisis de cada defecto.

El principal inconveniente que tienen la inmensa mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha, radica en que suelen ser observaciones puntuales o análisis de series de casos, más o menos grandes, pero muy seleccionadas, por lo que es difícil llegar a obtener conclusiones válidas. Igualmente, una gran proporción de los estudios epidemiológicos que se han realizado, aparte de incluir muestras pequeñas y seleccionadas, tienen múltiples problemas tanto de diseño como de factores de confusión no controlados (2).

## **RIESGOS PERINATALES EN PACIENTES EMBARAZADAS MEDIANTE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.**

### **Primer trimestre.**

Las complicaciones de primer trimestre se han subdividido en embarazos múltiples, abortos, embarazos ectópicos y síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

### **Embarazo múltiple.**

Existe un incremento substancial de nacimientos múltiples posterior al uso de FIV comparado con la concepción natural (hasta de 27% en contra de 1%). Este riesgo es directamente proporcional con el número de embriones transferidos. Aunque a la mayoría de los embarazos gemelares dobles tienen un pronóstico bueno a largo plazo, existe un incremento de riesgos (2).

Los métodos de FIV contribuyen significativamente al parto pretérmino y a los riesgos asociados a la prematuridad, debido a la tasa incrementada de embarazo múltiple. Más del 30% de los embarazos de FIV son gemelares dobles o de alto orden fetal (tres fetos en adelante) y más de la mitad (51%) de los neonatos son producto de gestaciones múltiples, representando una frecuencia de 15 a 20 veces mayor que una concepción espontánea. Además las afectaciones gemelares monocigóticos monocoriónicos, que tienen riesgos perinatales adicionales, ocurren en el 1% a 4.5% de los embarazos de FIV, una tasa significativamente mayor al 0.45% observada en ovulaciones espontáneas.

El efecto perinatal de los embarazos triples o de alto orden fetal como resultado de FIV se mantiene presente, con el 45% de nacimientos antes de la semana 32. Sin embargo, debido a que los embarazos gemelares dobles representan la mayor parte de los embarazos múltiples en FIV, su efecto perinatal y de morbi-mortalidad infantil es aún más evidente. Comparado con los embarazos únicos concebidos por FIV, los gemelares tienen en promedio una edad al nacimiento menor de 3 semanas de gestación y un peso promedio al nacer de menor de 800 a 1000gr.

En el “Danish National Birth Cohort”, el riesgo de parto pretérmino (menor a 37 semanas de gestación) en gemelos concebidos por FIV fue de 10 veces mayor, y el riesgo de parto pretérmino temprano (menor de 32 semanas de gestación) fue de 7 veces mayor que en los embarazos únicos concebidos por FIV(3).

La mortalidad perinatal está duplicada en los embarazos gemelares concebidos por FIV comparada con los embarazos únicos, pero el seguimiento a largo plazo es difícil de interpretar, debido a limitaciones metodológicas.

Aunque el pronóstico de los embarazos gemelares concebidos por FIV es peor que los embarazos únicos, comparado con los gemelares espontáneos, este pronóstico no difiere. La incidencia de prematuridad, bajo peso al nacer, y pequeño para la edad gestacional son similares y la mortalidad perinatal disminuye en los gemelos concebidos por FIV. También no existe diferencia en la frecuencia de anomalías congénitas (2).

La “American Society for Reproductive Medicine” (ASRM) y la “Society of Assisted Reproductive Technology” han publicado recientemente guías para limitar el número de embriones transferidos por ciclo, con el fin de reducir la tasa de embarazos múltiples. Varios centros europeos han demostrado la eficacia de la transferencia selectiva de un sólo embrión para evitar la incidencia de embarazo múltiple, manteniendo tasas de embarazo aceptables, en pacientes con buen pronóstico (5).

Las pacientes consideradas con buen pronóstico para la transferencia de un solo embrión, incluyen mujeres menores de 35 años que se encuentran en su primer ciclo de FIV, con embriones de buena calidad morfológica y con suficientes embriones de calidad para criopreservación. Sin embargo, a pesar de que la

transferencia de un solo embrión es más frecuente en Europa, esto representó sólo 13.7% de los procedimientos realizados en el 2002 (3).

### **Abortos.**

La pérdida espontánea de embarazos en el primer trimestre parece ser mayor en los embarazos concebidos por FIV. La causa no se ha establecido completamente, pero intervienen factores coexistentes como enfermedad tubaria, anomalías uterinas, factores trombofílicos y endometriosis. El incremento de la edad materna y de las aberraciones cromosómicas son factores importantes. En una revisión de 2705 ciclos de FIV en mujeres mayores de 40 años, Klipstein y colaboradores encontró una tasa global de aborto espontáneo de 32.6 (23.9-66.7%)

El estudio de Sala y colaboradores, reportó una mayor tasa de aborto espontáneo en embarazos únicos concebidos por FIV/ICSI (OR 5.0; 95% CI 2.2-11.9) comparado con embarazos gemelares concebidos por FIV (OR 3.0; 95% CI 1.9-9.9). Estos autores concluyeron que una mayor tasa de implantación pudiera reflejar una mejor función uterina. Papanicolaou y colaboradores demostraron que las pérdidas gestacionales tempranas son mayores después de una transferencia de un embrión de 3 días (26.8%) comparado con la transferencia de un embrión en blastocisto (17.2%). Esta diferencia puede ser resultado de la selección subóptima de embriones y de la asincronía entre el endometrio y el embrión (2,3, 8).

El diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) y el tamizaje genético preimplantatorio (TGP) de embriones son estudios recién acoplados a las técnicas de reproducción asistida. Munne y colaboradores comparó la tasa espontánea de aborto después de DGP y reportó una tasa promedio de aborto menor en el grupo de DGP en comparación con el grupo que no se realizó DGP; esto no ha sido comprobado por otros autores(14).

### **Embarazo ectópico.**

Uno de los múltiples factores implicados en el aumento de la incidencia de embarazo ectópico son la técnicas de reproducción asistida. Las series más actuales de estudios multicéntricos señala una incidencia de 4-6% en la FIV; lo que triplica la incidencia de esta patología en la población general. En todas las series publicadas la localización más frecuentes es la tubárica (6).

La incidencia de embarazo ectópico es de 1.1% en el Reino Unido, y se ha mantenido estático en los recientes años. Se reportaron once defunciones debidas a ectópicos rotos, de los cuales siete fueron extrauterinos y cuatro cornuales. El embarazo cornual representa el 2-4% de los embarazos ectópicos y tiene una mortalidad del 2-2.5%. La incidencia de embarazo ectópico en mujeres en tratamientos de FIV, depende de la presencia de patología tubárica, endometriosis

y otros factores no tubáricos. Clayton y colaboradores reportan una incidencia de 2.1% de concepciones ectópicas en un estudio de 94118 embarazos concebidos por FIV (2,6).

La incidencia de embarazo heterotópico es mayor en las pacientes en las que se les realiza una FIV (0.7-1.2%) que en las embarazadas espontáneamente (0.15%). En estos casos, se recomienda la inyección de metotrexate o de cloruro de potasio dentro del saco gestacional, con lo que se logra la desaparición del embarazo ectópico sin alterar el intrauterino

Los mecanismos por los cuales los embriones pueden llegar a la luz tubárica son los siguientes:

1. Volumen del medio de cultivo. El volumen durante la transferencia desempeña un papel de migración de embriones. Se aumenta el riesgo con volúmenes superiores a los 80-90 microlitros.
2. Manipulación uterina. Ya sea en el fondo en el cérvix puede producir contracciones uterinas, movilizandolos hacia las tubas uterinas.
3. Localización de la transferencia. Si se realiza hacia al fondo uterino aumenta las posibilidades de migración.
4. Presión de inyección de la transferencia

Otros factores que pueden contribuir al embarazo ectópico son:

#### A. Patología tubárica.

Existe alta incidencia de factor tubarico patológico entre las pacientes sometidas a FIV. Esta distorsión anatómica de las trompas implica la alteración de su correcta funcionalidad.

Por otra parte, el antecedente de salpingectomía representa un importante factor de riesgo para sufrir embarazo ectópico cornual homolateral.

B. Volumen ovárico. La distorsión anatómica transitoria de las trompas como consecuencia del aumento de volumen de los ovarios tras la estimulación también podría desempeñar un factor de riesgo importante (2,6).

C. Estrógenos. Existen algunos estudios que indican un efecto nocivo de altos niveles de estrógenos sobre el peristaltismo tubarico.

D. Progesterona. También se ha señalado que la elevación prematura de progesterona en los ciclos de estimulación ovárica podrían desempeñar un

papel predisponente ya que favorecería la apertura del istmo tubárico y la relajación del miosálpinx (2).

### **Hiperestimulación ovárica.**

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) se considera una complicación iatrogénica de la FIV, que pone en peligro la vida de la paciente. Constituye una patología compleja y multiorgánica, en su forma severa. Abramov y colaboradores en 1998 demostró tasas altas de gestación múltiple, aborto espontáneo (29.8%), prematuridad (44%), bajo peso al nacer (62.1%), hipertensión inducida por el embarazo (13.2%), diabetes gestacional (5.9%), DPPNI (4.4%) y de cesárea (44.1%) en embarazos complicados por SHO (3).

Recientemente se ha demostrado que el pronóstico de los embarazos complicados con SHO no difiere mucho de los concebidos por FIV. En años recientes se ha utilizado el metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. La coadministración de metformina con FIV no mejora el pronóstico del embarazo ni la tasa de nacidos vivos, pero reduce el riesgo de SHO (OR 0.21; 95% CI 0.11-0.41) (3).

### **Segundo y tercer trimestre.**

#### **Placenta previa.**

Verlaenen y colaboradores, en 1995 observó un incremento de cuatro veces de placenta previa en 140 embarazos concebidos por FIV comparado con controles. Recientemente Romundstad y colaboradores, reportó en Noruega un incremento de seis veces de placenta previa en embarazos únicos concebidos por RA comparados con embarazos concebidos espontáneamente. Entre estas mujeres, el riesgo de placenta previa fue de 3 veces en embarazos concebidos por FIV comparado con concepciones espontáneas. Los autores sugirieron que una proporción importante era atribuible a las técnicas de reproducción asistida. La colocación de los embriones en la mitad inferior de la cavidad uterina y los movimientos miométriales originados en el fondo uterino que se dirigen hacia el cérvix durante la fase secretora temprana, pudieran ocasionar la implantación del embrión en la parte inferior del útero(9, 13).

#### **Hipertensión gestacional y desprendimiento placentario.**

La asociación entre preeclampsia y FIV se describió en 1992 por Tan y colaboradores; se comentó posteriormente por Maman en 1998 y Jackson en 2004. Shevell y colaboradores, reportó un incremento de 2.7 veces de preeclampsia en embarazos concebidos por FIV. En su revisión Allen y Wilson reportaron un aumento de 2 veces de hipertensión gestacional y de desprendimiento placentario en mujeres con embarazos concebidos por FIV comparados con controles. Una hipótesis que explica este fenómeno nos dice que

existe una diferencia en la formación del corión, cuando el embrión madura in vitro, causando una placentación anormal en localización y función (3). Sin embargo no existe evidencia hasta ahora que sugiera que el proceso de FIV por si mismo contribuya a estas alteraciones. La paridad y edad materna también son factores que incrementan el riesgo de estas enfermedades. Las madres con embarazos gemelares concebidos por FIV o FIV/ICSI tienen mayor riesgo de hipertensión gestacional, comparado con embarazos únicos concebidos por FIV o FIV/ICSI. Las mujeres que concibieron con donación de ovocitos tienen mayor riesgo de diabetes gestacional e hipertensión gestacional, lo cual puede ser un fenómeno asociado a la edad (8,9).

Recientemente Woldringh y colaboradores asociaron la reserva ovárica disminuida y edad, con preeclampsia y demostraron que la capacidad de respuesta de los ovarios a la estimulación con FSH en un ciclo de FIV esta asociada a un incremento de incidencia de preeclampsia en un embarazo subsecuente (5).

### **Diabetes gestacional.**

Allen y Wilson reportaron un incremento de 2 veces en diabetes gestacional en embarazos concebidos por tratamientos de reproducción asistida.

### **Vía de resolución del embarazo.**

Algunos autores han sugerido un incremento de la tasa de cesárea en embarazos concebidos por FIV. Shevell encontró una incidencia de 2 veces de cesárea en este tipo de pacientes. Este hallazgo se complementa con el de Allen y Wilson quienes demostraron un incremento de 2 veces de la tasa de inducción de parto en embarazos únicos y gemelares concebidos por FIV/ICSI, comparado con concepciones espontáneas. Kallen utilizó el registro nacional de nacimientos sueco, para identificar a los embarazos concebidos por FIV entre 1982 y 2001. Ellos demostraron que las intervenciones como la cesárea (OR 1.38; CI 1.32-1.43) y la inducción de parto (1.37; 1.29-1.46) eran más frecuentes en embarazos únicos concebidos por FIV, comparado con embarazos espontáneos. Es posible que este incremento de la tasa de cesárea es reflejo de la ansiedad de la paciente y a la decisión del médico, más que por una razón patológica o fisiológica (2,3).

### **Estrés.**

Las pacientes con embarazos únicos o gemelares concebidos por FIV/ICSI tienen de 2 a 7 veces mas necesidad de atención médica y hospitalización. Aunque no existen diferencias de estrés entre primigestas con embarazos únicos espontáneos y concebidos por FIV, la concepción múltiple por FIV ocasiona mayor nivel de estrés, en comparación con embarazos únicos concebidos por FIV.

En general, Las mujeres con embarazos únicos concebidos por FIV tienen mayor riesgo para preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa y mortalidad perinatal. También tienen mayor riesgo relativo para inducción de parto, cesárea de urgencia y electiva. En un estudio prospectivo de 36,000 embarazos, existió un incremento en la incidencia de placentación anormal en embarazos concebidos por FIV, incluyendo un riesgo relativo de 2.4 veces para desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y un riesgo relativo de 6.0 veces de placenta previa comparado con controles (5,8).

## **RIESGOS NEONATALES EN PACIENTES EMBARAZADAS MEDIANTE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.**

Se ha demostrado un incremento en la frecuencia de hemorragia ventricular en embarazos concebidos por FIV, aún controlando la edad gestacional, embarazo múltiple y peso al nacimiento.

### **Anormalidades congénitas.**

Uno de los aspectos más evaluados en embarazos concebidos por FIV, son los defectos al nacimiento. A pesar de numerosos estudios, los resultados son poco certeros, debido a la metodología, incluyendo muestras inadecuadas de anomalías específicas, inexactitud en el diagnóstico del defecto, efectos de confusión como la causa de infertilidad, y un efecto contribuyente de la genética de los padres.

Un metaanálisis de la prevalencia de defectos al nacimiento en neonatos concebidos por FIV e ICSI reveló un RR de 1.29 (95% CI 1.01-1.67). En un registro finlandés de malformaciones congénitas que incluyó 4,559 neonatos concebidos por FIV, 4,467 neonatos concebidos por otros métodos de reproducción asistida y 27,078 controles. Su RR ajustado para malformaciones fue de 1.3 (95% CI 1.1-1.6). El riesgo estaba incrementado en neonatos masculinos producto de embarazo único y disminuido en neonatos femeninos producto de embarazos múltiples. Los neonatos masculinos concebidos por FIV tuvieron en particular anomalías urogenitales y músculo esqueléticas (7).

Aunque la asociación entre FIV y anomalías congénitas parece ser consistente en casos de defectos específicos, existe insuficiente poder para evaluar esto con más detalle. Las malformaciones con mayor asociación son las hipospadias, otras anomalías genitourinarias, defectos del tubo neural, gastrointestinales y cardiovasculares.

La hipospadia fue el defecto con mayor riesgo (tasa de 76 en 10,000 nacimientos concebidos por FIV comparado con 29 en 10,000 nacimientos de control) en el Registro Finlandés. Por lo tanto el efecto de la infertilidad, de la FIV,

y de otras técnicas de reproducción asistida en los defectos al nacimiento parece real poco significativo (11).

Muchos estudios han evaluado el riesgo de anomalías congénitas en embarazos concebidos por FIV/FIV-ICSI, pero estos han sido limitados debido a las muestras insuficientes y definiciones variables de malformaciones. Hanson y colaboradores, demostró un incremento de 2 veces de malformaciones congénitas mayores en embarazos únicos y gemelares concebidos por FIV-ICSI (15).

### **Anormalidades cromosómicas.**

Parece existir un incremento leve en las anomalías cromosómicas estructurales y numéricas, especialmente en casos de ICSI para manejo de factor masculino. En una revisión de 8,319 neonatos concebidos por ICSI, se observó un incremento mínimo pero significativo de aneuploidias sexuales de novo (0.6% comparado con 0.2%) y anomalías estructurales autonómicas (0.4% comparado con 0.07%). Para este tipo de alteraciones no es posible distinguir entre el efecto del tratamiento con el efecto de la etiología de la infertilidad, debido a que los hombres infértiles tienen mayor frecuencia de anomalías cromosómicas, incluyendo microdeleciones del brazo largo del **cromosoma Y** y translocaciones. De forma similar las mujeres en tratamientos de FIV tienen mayor frecuencia de anomalías cromosómicas (3,7).

No está claro si estas anomalías son debidas a la transmisión genética por parte de los padres o por el proceso de FIV. Los hombres infértiles pueden tener cariotipos anormales en el 13.7% en casos de azoospermia y de 4.6% en casos de oligozoospermia. Los pacientes con oligozoospermia frecuentemente presentan anomalías autosómicas ( translocaciones Robertsonianas y recíprocas). Actualmente se realizan en algunos centros de rutina cariotipo para fibrosis quística (gen regulador transmembrana CFTR) y para deleciones del cromosoma Y en pacientes con azoospermia, oligozoospermia y teratozoospermia (11).

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con azoospermia y 5-10% de las oligozoospermias severas tienen microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y. Los neonatos masculinos pueden padecer estas mismas microdeleciones como sus padres. Los reportes de asociación de la FIV y el síndrome de Beckwith-Wiedemann sugieren un incremento de riesgo de 6 veces, con una incidencia basal de 1.3/ 100,000 recién nacidos. Estos desórdenes de impronta se asocian a reproducción asistida sin embargo no existe una explicación clara de la causa (5, 7).

Se han utilizado diversas formas para obtener material genético que permita un análisis directo o indirecto del genoma embrionario preimplantación. Entre ellas se cuentan la biopsia de cuerpo polar, la biopsia de blastómera en el embrión en etapa de clivaje y la biopsia de trofoectodermo en el embrión en su etapa de blastocisto.

La biopsia de cuerpo polar se ha utilizado para descartar la existencia de alteraciones cromosómicas o de determinados genes mutantes en el ovocito. De esta manera se logra cubrir una parte importante de las posibles alteraciones cromosómicas del embrión a formarse pues se considera que la mayor parte de ellas provienen de defectos a nivel del genoma del ovocito. Esta modalidad es claramente menos invasiva que la biopsia de blastómera, lo que parece traducirse en un aumento en las tasas de embarazo. Los ovocitos sometidos a este procedimiento parecen mantener indemne su capacidad de dar origen a un embrión viable una vez fertilizados. Además, la biopsia de cuerpo polar permite un mayor lapso de tiempo para el análisis del material genético y la posterior toma de decisiones sobre la selección los embriones a transferir (14).

La biopsia de cuerpo polar tiene ciertas desventajas. En primer lugar no permite la detección de alteraciones cromosómicas de origen paterno y de alteraciones originadas en los procesos de fertilización (ej. polispermia) o embriogénesis. Obviamente, la determinación del sexo genético del embrión para la prevención de enfermedades ligadas al cromosoma X, está fuera de su alcance. Por último, esta técnica sólo permite un análisis indirecto del ovocito y por ende del embrión resultante pues este se deduce del estudio del cuerpo polar que contiene un genotipo complementario al del ovocito (2).

La biopsia de blastómera en el embrión en clivaje en su estado de 6 a 10 células (tercer día de cultivo) es la modalidad más frecuentemente utilizada hoy en día. En esta etapa las blastómeras son aun células totipotenciales y la biopsia de 1 o 2 blastómeras no disminuye de manera drástica la masa celular del embrión. Por tal motivo el procedimiento no afecta la capacidad de desarrollo del mismo, lo que ha sido comprobado por varios autores. Durante este tercer día de cultivo se realiza la biopsia de blastómera en la mañana, el análisis genético del material obtenido y la transferencia de los embriones seleccionados en la tarde. Algunos centros tienen como alternativa la transferencia de los embriones en la mañana siguiente (cuarto día de cultivo) o la prolongación del cultivo hasta que estos logren llegar a su estado de blastocisto (2,15).

### **Neurodesarrollo en la infancia.**

Una revisión del desarrollo a largo plazo en infantes concebidos por FIV ha demostrado que la mayoría de los pacientes tienen un desarrollo normal. Sin embargo estos estudios sufren de limitaciones metodológicas, incluyendo bajo poder estadístico, selección, grupos de comparación inadecuados y falta de seguimiento. Un estudio reciente con metodología adecuada demostró un incremento general del riesgo relativo para parálisis cerebral (RR 3.7) y sospecha de retraso en el desarrollo (RR 4). La frecuencia alta de embarazos gemelares con prematurez asociada y bajo peso al nacer explicó la mayoría de los casos de riesgo incrementado para alteraciones neurológicas. Sin embargo los embarazos únicos concebidos por FIV tienen un riesgo relativo incrementado de 2.8 veces para parálisis cerebral comparado con los controles. Sin embargo el incremento de

riesgo para parálisis cerebral asociado a los embarazos concebidos por FIV, no se presentó después de considerar la prematurez como factor independiente en un método multivariado, por lo tanto esta condición se atribuye mayormente al nacimiento pretérmino en los embarazos concebidos por FIV (3,12).

### **Otros riesgos potenciales.**

Existe también datos inconclusos sobre el incremento de desordenes de impronta genética como el Síndrome de Beckwith-Wiedemann, Síndrome de Angelman y la enfermedad de Russell-Silver, los cuales son relativamente raros en la población general ( 1 en 100,000 a 1 en 300,000). Se observó un incremento de 18 veces en el Síndrome de Beckwith-Wiedemann en un estudio de pacientes concebidos por FIV, pero aún así esta enfermedad resultó relativamente rara (1 en 4,000). Aunque estas observaciones son causa de preocupación, debido a las sugerencias de estudios en animales e in vitro del efecto de los tratamientos de reproducción asistida sobre los efectos epigenéticos, la mayoría de estos estudios son de tipo casos-control (9,12).

Existe menos evidencia sobre el riesgo de cáncer en la infancia, pero la mayoría de los estudios no ha encontrado un incremento de cáncer, exceptuando al retinoblastoma. En un estudio en Holanda, se reportaron 5 casos de retinoblastomas. Se estimó una incidencia de retinoblastoma en pacientes concebidos por FIV de 1 en 17,000 nacidos vivos, y se calculó un riesgo relativo de 4.9 o 7.2 considerando la cantidad de pacientes en seguimiento, 1.5% y 1.0% respectivamente (3)

**Resultados adversos potenciales en embarazos únicos concebidos por FIV (3).**

<b>Riesgos perinatales</b>	<b>Riesgo absoluto (%)</b>	<b>OR (95% CI)</b>
<b>Parto pretérmino</b>	<b>11.5</b>	<b>2.0 (1.7-2.2)</b>
<b>Bajo peso al nacer &lt;2,500gr</b>	<b>9.5</b>	<b>1.8 (1.4-2.2)</b>
<b>Muy bajo peso al nacer &lt;1,500gr</b>	<b>2.5</b>	<b>2.7 (2.3-3.1)</b>
<b>Pequeño para edad gestacional</b>	<b>14.6</b>	<b>1.6 (1.3-2.0)</b>
<b>Admisión a UCIN</b>	<b>17.8</b>	<b>1.6 (1.3-2.0)</b>
<b>Óbito</b>	<b>1.2</b>	<b>2.6 (1.8-3.6)</b>
<b>Mortalidad neonatal</b>	<b>0.6</b>	<b>2.0 (1.2-3.4)</b>
<b>Parálisis cerebral</b>	<b>0.4</b>	<b>2.8 (1.3-5.8)</b>
<b>Riesgos maternos</b>		
<b>Preeclampsia</b>	<b>10.3</b>	<b>1.6 (1.2-2.0)</b>
<b>Placenta previa</b>	<b>2.4</b>	<b>2.9 (1.5-5.4)</b>
<b>DPPNI</b>	<b>2.2</b>	<b>2.4 (1.1-5.2)</b>
<b>Diabetes gestacional</b>	<b>6.8</b>	<b>2.0 (1.4-3.0)</b>
<b>Cesárea</b>	<b>26.7</b>	<b>2.1 (1.7-2.6)</b>
<b>Riesgos genéticos</b>		
<b>Desordenes epigenéticos o de imprinting</b>	<b>0.03</b>	<b>17.8 (1.8-432.9)</b>
<b>Defectos mayores</b>	<b>4.3</b>	<b>1.5 (1.3-1.8)</b>
<b>Anormalidades cromosómicas (post-ICSI)</b>		
<b>Aneuploidias cromosómicas sexuales de novo</b>	<b>0.6</b>	<b>3.0</b>
<b>Anormalidades autosómicas estructurales</b>	<b>0.4</b>	<b>5.7</b>

## **OBJETIVO GENERAL.**

Describir la morbi-mortalidad obstétrica y perinatal en embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer del Hospital Ángeles Lomas en periodo 2002-2007.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- Establecer la relación entre la edad y las diferentes características de intervención y manejo en las técnicas de reproducción asistida
- Identificar las diferentes asociaciones entre las técnicas de reproducción ( FIV o ICSI) y la morbilidad obstétrica.
- Identificar las diferentes asociaciones entre las técnicas de reproducción (FIV o ICSI) y la evolución perinatal
- Describir la evolución postnatal de los embarazos de alto orden fetal concebidos por FIV o ICSI.

# **HIPÓTESIS**

## **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

Existe un incremento en la morbilidad obstétrica y neonatal en embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer en el Hospital Ángeles Lomas durante el período de Enero del 2002 a Diciembre del 2007.

## **HIPÓTESIS NULA**

No existe un incremento en la morbilidad obstétrica y neonatal en embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer en el Hospital Ángeles Lomas durante el período de Enero del 2002 a Diciembre del 2007.

## JUSTIFICACIÓN

En la mayoría de embarazos únicos concebidos por FIV, no hay evidencia de complicaciones, aún cuando en forma reciente, se ha reportado que está asociada a tasas más altas de resultados adversos al ser comparados con embarazos únicos concebidos espontáneamente, por lo que cabe realizar en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer, una investigación que nos indique cuales son las consecuencias maternas y del neonato una vez que se ha establecido una intervención de reproducción asistida.

Las mujeres con embarazos únicos concebidos por FIV tienen mayor riesgo para preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa y mortalidad perinatal. Así como, se observa un mayor riesgo relativo para inducción de parto, cesárea de urgencia y electiva.

Existe un incremento leve en las anomalías cromosómicas estructurales y numéricas, especialmente en casos de ICSI para manejo de factor masculino; debido probablemente a que se prescinde de la selección del espermatozoide más apto y todavía se desconocen los mecanismos de selección espermática en la especie humana.

Se ha reportado un incremento del riesgo de muerte perinatal e infantil en embarazos concebidos por FIV. Esta asociación puede ser atribuida principalmente a los embarazos múltiples.

Actualmente sabemos lo difícil de separar los riesgos relacionados con la fertilización in vitro, y los asociados a patología reproductiva; pero deben ser conocidos por los médicos ginecoobstetras, que se enfrentan a estas técnicas de alta complejidad de manera cotidiana en su práctica clínica.

# MATERIAL Y METODOS

## DISEÑO DEL ESTUDIO.

### 1.- TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Observacional y Analítica

### 2.- TIPO DE DISEÑO.

Estudio longitudinal.

### 3.- CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

Retrospectivo

## METODOLOGÍA

### LUGAR Y DURACION

La presente investigación se desarrolló en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer del Hospital Ángeles Lomas; obteniendo los registros de las pacientes embarazadas por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad para posteriormente buscar y revisar los expedientes del Centro así como los expedientes de neonatos en Archivo General.

Se incluyeron las pacientes que se embarazaron tanto por FIV, como por ICSI desde el 1º de enero del 2002 a diciembre del 2007.

### UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

- **UNIVERSO:** Todas las pacientes identificadas con los procedimientos de reproducción asistida que fueron atendidas en el Hospital Ángeles Lomas.
- **POBLACION:** Pacientes atendidas en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer del Hospital Ángeles Lomas a las que se les aplicó técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, ya sea FIV (Fertilización in vitro convencional) o ICSI (Inyección citoplasmática de espermatozoide)
- **MUESTRA:** No aplica en la presente investigación.
- **TIPO DE MUESTRA:** No probabilístico, de casos consecutivos.

## **CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.**

### **Criterios de inclusión.**

- ❖ Pacientes con embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en el periodo del 2002-2007 del Centro Especializado para la Atención de la Mujer en el Hospital Ángeles Lomas.

### **Criterios de no inclusión.**

- ❖ Pacientes sometidas a técnicas de baja complejidad.

### **Criterios de exclusión.**

- ❖ Pacientes receptoras de ovocitos y útero subrogados.
- ❖ Pacientes con antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas, embarazos previos con preeclampsia, partos prematuros y diabetes gestacional.

## VARIABLES EN ESTUDIO

**EDAD DE LA PACIENTE:** Años de vida de la paciente asentada en la historia clínica y señalada en el expediente.

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Continua

*Unidades de Medición:* años

**DIAGNOSTICO DE ESTERILIDAD:** Es la posible causa biológica asociada a la etiología del problema reproductivo de la paciente y/o su pareja.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Politémica.- Factor Masculino, TP Tubo Peritoneal, u Uterino, EO Endocrino Ovárico. Inmunológico e Inexplicable

**PROTOCOLO DE ESTIMULACION:** es la institución del fármaco dependiendo del tipo de paciente dentro de los cuales encontramos: análogos de GnRH., y antagonistas de GnRH.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Politémica.- antagonista, protocolo largo (LL)  
Stop lucrin (SL)

**No. de OVOCITOS CAPTURADOS:** Cantidad de ovocitos aspirados previa estimulación hormonal.

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Discreta

*Unidades de Medición:* Número

**TECNICA DE INSEMINACION:** es el procedimiento de fertilización donde se manipulan de manera extracorpórea los gametos masculinos y / o femeninos que puede ser: FIV e ICSI.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Dicotómica.- FIV y ICSI

**NO. DE EMBRIONES TRANSFERIDOS:** Cantidad de embriones obtenidos en la fertilización y que son transferidos a la cavidad uterina.

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Discreta

*Unidades de Medición:* Número

**EDAD GESTACIONAL:** Duración de la gestación hasta el momento de la resolución.

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Discreta

*Unidades de Medición:* Número

**CARACTERISTICAS DE LA GESTACIÓN:** Se refiere a número de embriones obteniendo embarazos únicos, gemelares dobles y triples.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Politémica.- embarazo único, gemelar doble o triple

**ABORTO:** Expulsión del producto de la gestación durante las primeras 20 semanas, el feto pesa 499g o menos.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Dicotómica .- si o no

**ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO:** Síndrome que complica el embarazo generalmente después de la semana 20 de gestación que se caracteriza por reducción de la perfusión sistémica generada por vasoespasmo y activación de los sistemas de coagulación.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Politémica.- Hipertensión gestacional (HG), Preeclampsia leve (PL) y Preeclampsia severa (PS)

**PLACENTA PREVIA:** Es la condición en la cual la placenta se inserta en el segmento inferior del útero, y por lo tanto una porción de la placenta precede a la parte fetal que se presenta, diagnosticada después de la semana 28, se clasifica : baja, previa parcial o completa

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Dicotómica.- si o no

**DESPRENDIMIENTO PREMATURO DE PLACENTA NORMOINSERTA:** Separación parcial o total de la placenta normalmente insertada antes del nacimiento.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Dicotómica.- si o no

**DIABETES GESTACIONAL:** Alteración en el metabolismo energético, causado por una resistencia tisular a la insulina, que altera la homeostasis de carbohidratos, grasas y proteínas y se diagnostica en el embarazo.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Dicotómica.- si o no

**VÍAS DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO:** Método utilizado para la culminación del embarazo.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Dicotómica.- Parto o Cesárea.

**INDICACIÓN DE CESAREA:** Causa de resolución del embarazo vía abdominal.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Politémica.- Electiva, DCP, Embarazo gemelar sin o con TDP o RPM, Cérvix desfavorable, etc.

**PARTO PRETÉRMINO:** Parto que ocurre entre la semana 20 y36.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Dicotómica.- si o no

**BAJO PESO AL NACER:** Peso al nacimiento menor de 2500g .

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Dicotómica.- si o no

**MUY BAJO PESO AL NACER: Peso al nacimiento menor de 1500 g.**

*Clasificación: Cualitativa*

*Escala de medición: Nominal*

*Unidades de Medición: Dicotómica .- si o no*

**PEQUEÑO PARA EDAD GESTACIONAL: Peso al nacimiento por debajo de la percentila valorando contexto del neonato.**

*Clasificación: Cualitativa*

*Escala de medición: Nominal*

*Unidades de Medición: Dicotómica.- si o no*

**INGRESO A LA UTIN Y UCIN: Ingreso del neonato a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal y a la Terapia de Cuidados Intensivos Neonatales.**

*Clasificación: Cualitativa*

*Escala de medición: Nominal*

*Unidades de Medición: Dicotómica.- si o no*

**DIAS EN LA UCIN. Número de días de estancia de los neonatos en la Terapia de Cuidados Intensivos Neonatales.**

*Clasificación: Cuantitativa*

*Escala de medición: Discreta*

*Unidades de Medición: Números*

**OBITO: Muerte fetal después de la semana 20 in útero.**

*Clasificación: Cualitativa*

*Escala de medición: Nominal*

*Unidades de Medición: Dicotómica.- si o no*

**MUERTE NEONATAL: Muerte fetal después del nacimiento hasta los 28 días del nacimiento, la cual puede ser temprana o tardía.**

*Clasificación: Cualitativa*

*Escala de medición: Nominal*

*Unidades de Medición: Dicotómica.- si o no*

**ALTETRACIONES CROMOSOMICAS: Alteración genética que puede ser numérica o estructural.**

*Clasificación: Cualitativa*

*Escala de medición: Nominal*

*Unidades de Medición: Dicotómica.- si o no*

**PATOLOGIOS NEONATALES AL NACIMIENTO: Enfermedades encontradas al nacimiento o durante su estancia intrahospitalaria del neonato.**

*Clasificación: Cualitativa*

*Escala de medición: Nominal*

*Unidades de Medición: Politómica.-Membrana hialina, hiperbilirrubinemia, hemorragia intaventricular , etc.*

**PESO: Cuantificación en gramos del neonato posterior al nacimiento.**

*Clasificación: Cuantitativa*

*Escala de medición: Continua*

*Unidades de Medición: Números*

**SEXO: Género biológico del recién nacido .**

*Clasificación: Cualitativa*

*Escala de medición: Nominal*

*Unidades de Medición: Dicotómica.- Masculino y Femenino*

**CAPURRO. Escala de valoración neonatal para calcular edad gestacional**

*Clasificación: Cuantitativa*

*Escala de medición: Continua*

*Unidades de Medición: Números*

**APGAR. Escala al minuto y a los 5 minutos evaluando: frecuencia cardiaca fetal, esfuerzo inspiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y coloración.**

*Clasificación: Cuantitativa*

*Escala de medición: Discreta*

*Unidades de Medición: Números*

**DIAS DE ESTANCIA INTAHOSPITALARIA NEONATAL. Cantidad de días de estancia del su estancia.**

*Clasificación: Cuantitativa*

*Escala de medición: Discreta*

*Unidades de Medición: Números*

**INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS POSNATALES: Cirugías de los neonatos al nacimiento.**

*Clasificación: Cualitativa*

*Escala de medición: Nominal*

*Unidades de Medición: Politémica.-Hernioplastia, valvuloplastía , etc.*

## **RECOLECCION DE DATOS.**

La recolección de datos se realizó del 1º de enero del 2002 a diciembre del 2007 con un instrumento de recolección de datos en la cual se incluyeron las variables:

### **Riesgos perinatales**

- ❖ Parto pretérmino
- ❖ Bajo peso al nacer <2,500gr
- ❖ Muy bajo peso al nacer <1,500gr
- ❖ Pequeño para edad gestacional
- ❖ Admisión a UCIN
- ❖ Óbito
- ❖ Capurro
- ❖ Apgar
- ❖ Mortalidad neonatal
- ❖ Parálisis cerebral
- ❖ Defectos mayores
- ❖ Anormalidades cromosómicas
- ❖ Peso al nacimiento y al egreso de los neonatos
- ❖ Patologías al nacimiento
- ❖ Días de estancia intrahospitalaria neonatal
- ❖ Cirugías posnatales

### **Riesgos maternos**

- ❖ Preeclampsia
- ❖ Aborto
- ❖ Placenta previa
- ❖ DPPNI
- ❖ Diabetes gestacional
- ❖ Vía de resolución
- ❖ Indicaciones de cesárea
- ❖ Semanas de gestación al termino
- ❖ Embarazos gemelares

Estableciendo los indicadores señalados en una Base de Datos en Excel para ser transformados a SPSS Versión 12.

### **PRUEBA PILOTO.**

No requiere.

**PLAN DE ANALISIS:  
OBJETIVOS**

**HIPOTESIS**

**PROCEDIMIENTO**

<p>.Describir la morbilidad - mortalidad obstétrica y perinatal en embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer del Hospital Ángeles Lomas en el periodo 2002-2007</p>	<p>Existe un incremento en la morbilidad obstétrica y neonatal en embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer en el Hospital Ángeles Lomas durante el período de Enero del 2002 a Diciembre del 2007.</p>	<p>Se obtendrá de variables cualitativas nominales y dicotómicas las frecuencias, señalando el número absoluto y su porcentaje. Se establecerá cuadros de asociación entre variables para realizar la chi cuadrada y establecer con dicha prueba de hipótesis, la posible relación entre variables.</p>
<p><b>Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Establecer la relación entre la edad y las diferentes características de intervención y manejo en las técnicas de reproducción asistida</li> <li>• Identificar las diferentes asociaciones entre las técnicas de reproducción (FIV o ICSI) y la morbilidad obstétrica.</li> <li>• Identificar las diferentes asociaciones entre las técnicas de reproducción (FIV o ICSI) y la evolución perinatal</li> <li>• Describir la evolución postnatal de los embarazos de alto orden fetal concebidos por FIV o ICSI.</li> </ul>		<p>Realizaremos la diferencia de proporciones entre algunos resultados obtenidos, estableciendo el valor de z.</p> <p>Establecer cuadros de contingencias según los rangos de las variables cuantitativas en estudio, una vez que establezcamos medidas de tendencia central y dispersión como promedio y desviación estándar.</p>

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

Investigación sin riesgo alguno menor al mínimo ya que revisaremos solamente los expedientes guardando la confidencialidad del caso de nuestras pacientes

## **ORGANIZACIÓN.**

### **1. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.**

- HUMANOS:
  - Pacientes.
  - Director y Tutor de Tesis.
  
- MATERIALES:
  - Expedientes
  - Equipo de cómputo.
  - Tinta para impresora.
  - Hojas blancas.
  - Hojas de recolección de datos.
  - Plumas y lápices.
  - Borradores y sacapuntas.

### **2. CAPACITACIÓN DE PERSONAL.**

No se requiere adiestramiento especial.

### **3 FINANCIAMIENTO.**

Interno, a cargo del médico residente.

## RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se incluyeron 167 pacientes embarazadas con técnicas de alta complejidad (FIV o /ICSI) que cumplieron los criterios de inclusión. En una primera fase del análisis se estableció la probable asociación de las técnicas de fertilización con las diversas variables intrínsecas, obstetricias y neonatales, en un segundo análisis se estableció como la edad se asocia o no con diferentes características de intervención y manejo así como la respuesta en los procesos de biología reproductiva.

Con lo que respecta a la edad y técnicas de fertilización; se aplicó la mayor cantidad de procedimientos en el rango de edad 30 a 34 años (46.1% de las pacientes); siendo el ICSI la técnica más utilizada en este grupo de edad realizándose en 40 mujeres (51.2 %), siguiendo en frecuencia en ese mismo rango 19 (24.3 %) pacientes con FIV, y 14 (17.9 %) con FIV / ICSI. Encontramos el segundo rango de edad entre los 35 a 39 años (37.1% de las pacientes) : 30 (48.3 %) con ICSI, 24 (38.7 %) con FIV y 8 ( 12.9 %) donde se aplicó mitad FIV y mitad ICSI.

Al realizar el análisis a través de los cuadros de concentración observamos que el protocolo de estimulación más utilizado (91% de las pacientes) fue el de Antagonistas, donde a 77 pacientes (50.6%) se les realizó fertilización mediante ICSI, 45 pacientes (29.6 %) FIV y a 25 pacientes (16.4 %) mitad FIV mitad ICSI.

La cantidad de FSHr diaria más utilizada para la estimulación, fue de 300 U (68.8% de las pacientes) y con esta cantidad la técnica de fertilización más utilizada la ocupa la ICSI, con un total de 56 pacientes (48.6%), siguiéndole en orden de frecuencia con 37 casos en FIV (32.1%), así como 19 casos ( 16.5 %) donde se realizó FIV/ICSI.

No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre los ovocitos capturados y la técnica de fertilización, con  $p < .968$

Se destaca que la mayoría de las pacientes (48.5%) se realizó transferencia de 3 embriones, siendo la técnica de ICSI (50.5%) la utilizada para la fertilización. Sin embargo no existe una asociación significativa al resultar  $p > .863$

Al analizar las características de la gestación respecto a embarazos únicos, gemelares dobles y triples con la probable asociación de las técnicas de fertilización se pudo construir una tabla de contingencias observando el 74% de las pacientes tuvieron embarazos únicos y de estos, 59 pacientes ( 49.1 %) se utilizó ICSI, 38 casos ( 31.6 %) se realizó FIV , 18 (15%) con FIV / ICSI; destacando 4 pacientes (3.3 %) quienes sus parejas fueron sometidos a biopsia testicular y un caso Assisted Hatching.

El embarazo gemelar doble se presentó en el 22.1 % de las pacientes y de estos 17 pacientes (45.9 %) se les realizó ICSI, 12 (32.7 %) con FIV y 8 pacientes (27%) utilizaron una técnica de fertilización mixta: FIV + ICSI.

El embarazo gemelar triple o de alto orden fetal se presentó 5.9% de las pacientes, utilizándose ICSI en 8 de ellas (80%) y 2 FIV (20%).

Sin embargo al aplicar a estas características la prueba estadística chi cuadrada con un valor de 6.764 y una  $p \geq .562$  establecemos que en esta serie de casos, no existe asociación significativa entre la técnica de inseminación aplicada y el número de gestaciones, resultado de la inseminación, pero cabe destacar que se dio con mayor frecuencia en 8 pacientes con ICSI un 80 %, dentro del grupo de embarazos triples por lo cual es importante esta tendencia.

Solo se observó una tendencia en el año 2002 a un aumento de riesgo de embarazo múltiple por el número de embriones transferidos que fue disminuido en los posteriores años.

Al analizar si las técnicas de inseminación asistida de alta complejidad, con la edad gestacional al momento de la resolución del embarazo encontramos que no existe asociación estadísticamente significativa al resultar Chi cuadrada con una  $p \geq .832$ . Sin embargo es importante describir que el 58% de los embarazos que llegaron a término, se utilizó ICSI en el 52.8% Mencionando que se perdieron el 10.1 (17 pacientes) debido a la atención externa en otra institución.

#### Riesgos obstétricos:

De las pacientes estudiadas observamos que 31 pacientes (21 %) terminaron en aborto con un rango menor de 12 SDG, siendo la técnica FIV (43.7%) la más utilizada. El embarazo ectópico fue de 1.19% siendo la técnica de ICSI la utilizada en el 100% de los casos; sin embargo no hay evidencia de que exista una influencia en la génesis de aborto y el tipo de técnica de inseminación aplicada a nuestras pacientes al obtener una  $p \geq .123$ .

Al analizar el tipo de técnica de inseminación con la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo, no observamos asociación alguna siendo  $p \geq 1.0000$  donde la frecuencia de 8.9% (15 pacientes), existiendo un total de 3 casos (26.7%) dentro de la clasificación de Hipertensión gestacional, 9 casos (60%) de Preeclampsia Leve y 2 pacientes (13.3 %) en Severa.

Observando a continuación que hubo tres casos de Diabetes Gestacional A1 con una frecuencia de 1.7% sin asociación alguna a la técnica empleada. Con respecto a placenta previa solo tuvimos 1 caso representando una frecuencia de 0.59%, no presentándose ningún caso de DPPNI.

La vía de resolución fue 101 pacientes (60.4%) por vía cesárea, 13 pacientes (7.78%) por parto. El señalar que tenemos una  $p < .04$  en relación a la técnica de inseminación y la cesárea, esto se da por la importancia que reviste el hijo de

nuestra paciente, deseando minimizar todo riesgo y dando pie a un tipo de intervención preventivo, por lo que en realidad es una valoración dada el contexto clínico de nuestras pacientes

En el caso de las indicaciones de la cesárea no existió evidencia de asociación alguna resultando  $p > .996$

Observamos parto pretérmino en el 15.5% de las pacientes en el que la frecuencia de 20 (76.9 %) casos se obtuvieron por ICSI, siguiéndole 4 (15.3 %) con FIV, así como solo dos casos (7.69 %) con FIV / ICSI.

Se aplicó la prueba de proporciones (Fisher) resultando el valor de  $z > 1.96$  como se indica a continuación, se acepta con un nivel de confianza del 95% que si existe diferencia en la proporción de pacientes con parto pretérmino en ICSI a diferencia de FIV, integrando un cuadro de dos por dos.

	ICSI	FIV	
PARTO PRETERMINO	20	4	
SIN PP	64	48	
TOTAL	84	52	VALOR DE Z 2.39599643

#### Riesgos neonatales.

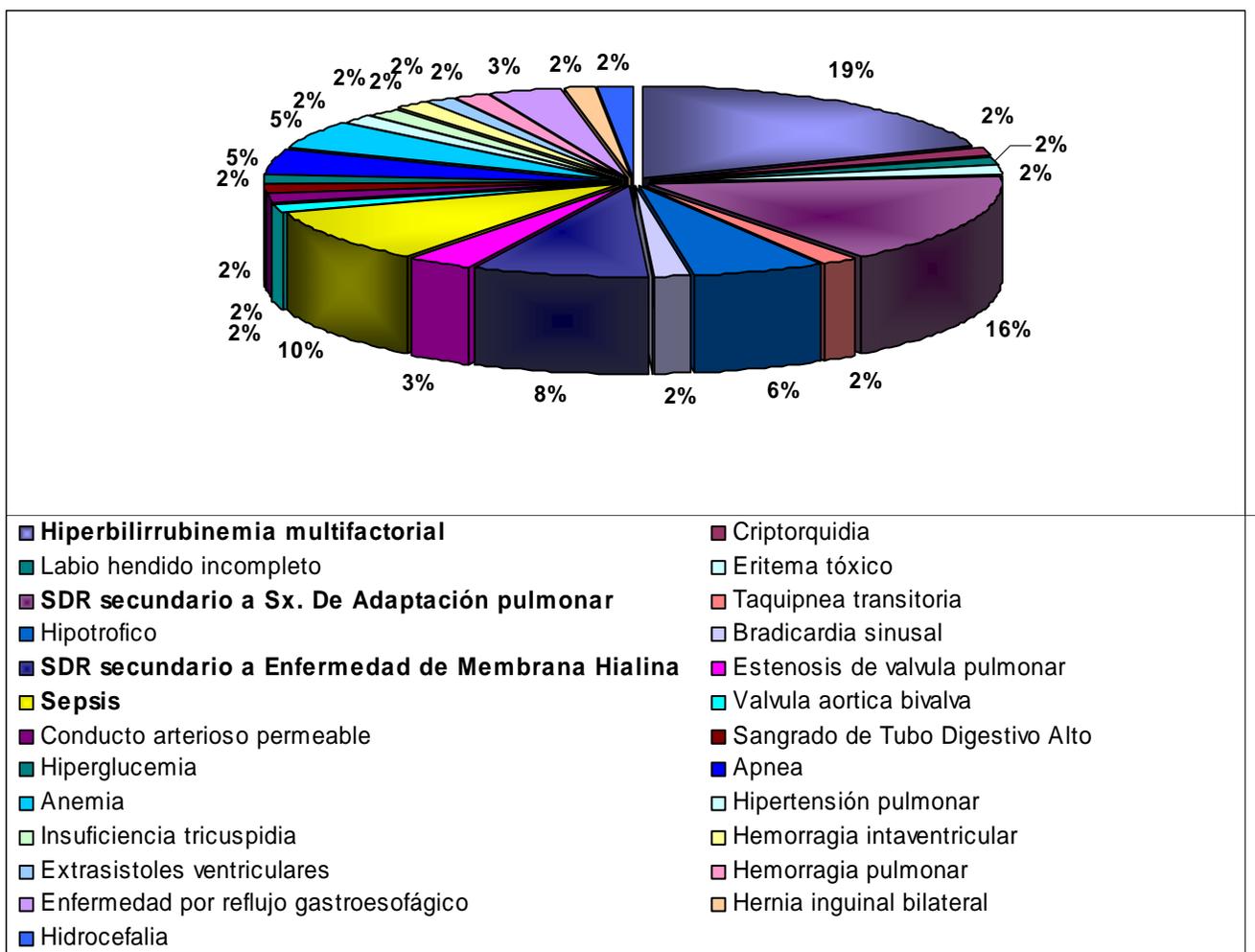
Las variables pequeño para edad gestacional, bajo peso al nacimiento <2500g y muy bajo peso al nacimiento con prueba de Chi cuadrada no se estableció ninguna asociación con las técnicas de alta complejidad y se obtuvo  $p$  no significativas

Se observó con un nivel de confianza del 95% ante un valor de 1.96766 que si existe diferencias entre la proporción de Neonatos que ameritan internamiento en UTIN / UCIN de madres sometidas a la Técnica de Inseminación Artificial dada por ICSI donde tuvimos 17 casos (10.17 %) y solo 4 casos (2.39%) en FIV, pero llama la atención que en relación de los días de estancia en UCIN no existen diferencias significativas al resultar  $p > 1.000$ , con promedio de 15 días de estancia en UCIN de los neonatos.

	ICSI	FIV	
UTIN / UCIN	17	4	
NO UTIN	67	48	
TOTALES	84	52	VALOR DE Z 1.96766033

La frecuencia de óbito fue de 1.19 con solo 2 casos en los que se realizó FIV sin encontrar asociación con la técnica  $p = .812$ . Las alteraciones cromosómicas solo se reportó un caso de Sx Down con una frecuencia de 0.59% y correspondió a un procedimiento realizado por FIV que no tiene asociación con una  $p = .694$ .

Las patologías al nacimiento estuvo presente en 37 neonatos, pero no se asociaron las técnicas de FIV o ICSI con el análisis de Chi cuadrada con una  $p = 1.0$ , solo existe una tendencia que se relaciona con la edad gestacional, a mayor prematuridad mayor incidencia de enfermedades. Siendo las patologías más frecuentes: hiperbilirrubinemia multifactorial con 12 casos (19%), Síndrome de distrés respiratorio secundario a Síndrome de Adaptación pulmonar 10 casos (16%) y Sepsis 6 (10%) casos.



El rango de peso al nacimiento promedio de los neonatos únicos fue de 3001-3500g sin asociación con la técnica.

Durante el seguimiento postnatal solo se realizaron 3 intervenciones quirúrgicas las cuales no se asocian con ninguna variable y son de RN de embarazos gemelares, con una  $p=.999$  estadísticamente no significativa.

Patología	Intervención quirúrgica	Edad de la intervención	Embarazo
Hernia inguinal bilateral	Hernioplastia bilateral	2 meses	2º. Gemelo
Labio hendido incompleto	Queiloplastía	4 meses	2º. Gemelo
Estenosis de válvula pulmonar	Valvuloplastía pulmonar	7 meses	Tercer trillizo

En este segundo análisis se evaluó la edad con la asociación de diferentes variables encontrando:

Una asociación estadísticamente significativa se dio entre la edad y el diagnóstico de esterilidad con chi cuadrada de 49.255 con una  $p=0.02$ ,

Obteniendo entre el rango de 30-34 años una asociación de diagnóstico tubo-peritoneal y masculino. En segundo lugar el rango de 35-39 años asociado a los mismos factores.

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	49.255 <sup>a</sup>	24	.002
Likelihood Ratio	46.165	24	.004
N of Valid Cases	167		

a. 26 cells (74.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .01.

Count	DIAGNOSTICO DE ESTERILIDAD							Total
	EO	INMUNOL OGICO	Inexplicable	Masc/TP	Masculino	TP	UTERINO	
RANGOS DE EDAD 1	1							1
2			1	1	13	6		21
3	1		15	5	30	26	1	78
4	9	1	11		12	27	2	62
5	2				1	2		5
Total	13	1	27	6	56	61	3	167

RANGOS DE EDAD: 1: 20 -24 a ; 2: 25 - 29 a ; 3: 30 a 34 a ; 4: 35 a 39 a ; 5: 40 a 44 a

Otras asociaciones estadísticamente significativas encontradas con la edad fueron la relación de esta con los ovocitos capturados, con una relación inversamente proporcional, a menor edad mayor número de ovocitos capturados con una chi cuadrada 142.654  $p=.001$  esta relación no es causal.

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	142.654 <sup>a</sup>	96	.001
Likelihood Ratio	88.483	96	.695
Linear-by-Linear Association	3.277	1	.070
N of Valid Cases	167		

a. 117 cells (93.6%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .01.

La edad influye también en las características de la gestación encontrando una asociación entre los rangos de edad menor y la mayor tasa de embarazos gemelares y triples con una chi cuadrada de 13.628 con una  $p= 0.92$ .

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	13.628 <sup>a</sup>	8	.092
Likelihood Ratio	13.136	8	.107
Linear-by-Linear Association	6.753	1	.009
N of Valid Cases	167		

a. 10 cells (66.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .06.

Count

	CARACTERISTICAS DE LA GESTACION EN EL EMBARAZO			Total
	1	2	3	
RANGOS DE EDAD	1	2	3	
1	1			1
2	13	4	4	21
3	51	23	4	78
4	50	10	2	62
5	5			5
Total	120	37	10	167

## DISCUSIÓN.

Este estudio nos dio la oportunidad de analizar la panorámica de la evolución perinatal, en Técnicas de Reproducción asistida de alta complejidad en 6 años de experiencia del Centro Especializado para la Atención de la Mujer en el Hospital Ángeles Lomas.

Se estudiaron las asociaciones de las diferentes variables, indicando aquellas que son estadísticamente significativas teniendo presente a la edad como un factor importante y que no podemos soslayar de las implicaciones perinatales.

La literatura nos reporta un incremento sustancial de nacimientos múltiples posteriores al uso de reproducción asistida con una incidencia de hasta un 27%; la frecuencia en nuestro Centro de Reproducción para embarazo gemelar fue similar de 22.2% y se esperaría un incremento del riesgo perinatal adicional que va de 1 a 4.5 % sobre todo en la incidencia de bajo peso al nacer, pequeño para edad gestacional y prematuridad; en nuestra serie el comportamiento que presentaron las pacientes con embarazo gemelar fue de un promedio de peso al nacimiento de 2050g, con un promedio de 35.4 S de interrupción del embarazo y solo 4 (10.8%) fueron diagnosticados al nacimiento pequeños para edad gestacional, siendo estos datos estadísticamente no significativos, con un promedio de estancia intrahospitalaria de 15 días. La única asociación encontrada por la prueba de Fisher fue el incremento de embarazo gemelar en pacientes de edad menor.

Por otro lado, el embarazo triple o de alto orden fetal se ha reportado con mayor incidencia de morbi-mortalidad y la mitad de los nacimientos se llevan a cabo antes de la semana 32 con un peso promedio de 800-1000g; nuestra incidencia fue de 5.9% con una resolución del embarazo en promedio de 34S y peso promedio de 1100g. La incidencia de prematuridad está en relación con este tipo de embarazo, con un promedio de estancia en la UTIN de 33 días egresando con un promedio de peso 2210g.

Se reporta una tasa global de aborto del 32.6% con una influencia importante sobre la edad materna; nosotros tuvimos una frecuencia de aborto del 21% sin asociación del tipo de técnica FIV y/o ICSI y edad con p no significativa

Las series más recientes de estudios multicéntricos señalan un incidencia de 4-5% de embarazo ectópico: sin embargo la incidencia en nuestra clínica es muy baja de 1.19% sin asociación con la técnica de reproducción asistida.

Otras de las complicaciones reportadas con un aumento son la placenta previa, DPPNI, diabetes gestacional, amenaza de parto pretérmino e hipertensión gestacional; en este estudio no se vio un incremento estadísticamente significativo y no se mostró ninguna asociación.

La vía de resolución fue sin duda la cesárea en un 60.4% de las pacientes siendo la indicación electiva la que más prevaleció, teniendo en cuenta que se reporta una incidencia global mayor reflejo de la ansiedad de la paciente y el contexto clínico en que se lleva a cabo estos embarazos.

Con lo que respecta a los riesgos neonatales no encontramos asociaciones de alteraciones cromosómicas estructurales o numéricas con la técnica de reproducción utilizada.

En la prueba de proporciones pudimos observar con nivel de significancia una correlación entre los neonatos que ameritaron Unidad de Terapia Intensiva neonatal y Unidad de Cuidados intensivos que fueron concebidos con la Técnica de Fertilización de ICSI donde obtuvimos 17 casos siendo  $z$  de 1.96 encontrándose en el límite y por lo tanto encontrándose una asociación interesante.

Se presentaron patologías al nacimiento sin asociaciones estadísticamente significativas, relacionadas con la prematuridad en embarazos de alto orden fetal. En la evolución postnatal solo se realizaron 3 intervenciones quirúrgicas en etapas de lactante y se presentaron en embarazos gemelares, solo un neonato actualmente se encuentra en manejo de apnea en estudio.

## CONCLUSIONES.

El uso incrementado de la reproducción asistida en las últimas dos décadas ha permitido que miles de parejas infértiles obtengan un embarazo.

Podemos observar un incremento de nacimientos múltiples posterior es al uso de FIV comparado con los embarazos espontáneos. El embarazo de alto orden fetal esta asociado a prematuridad, bajo peso al nacimiento y patología de prematuro, que pudimos corroborar en este estudio. Sin embargo, contamos con la ventaja de recursos importantes como son un equipo multidisciplinario, terapia neonatal, uso de surfactante y utilización generalizada de esteroides antenatales los cuales nos reflejaron una evolución clínica satisfactoria de todos nuestros neonatos prematuros.

Aunque existe evidencia reciente de tasas más altas de resultados adversos obstétricos en embarazos únicos concebidos por FIV como son: aborto, embarazo ectópico, parto pretérmino, preeclampsia, placenta previa y diabetes gestacional entre otras; en nuestro estudio no pudimos corroborar dicha evidencia, ni asociar a un factor confusor como la "edad" la cual influye de manera independiente en los procesos de biología reproductiva.

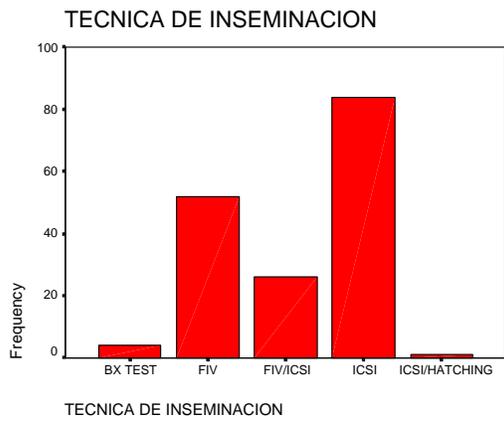
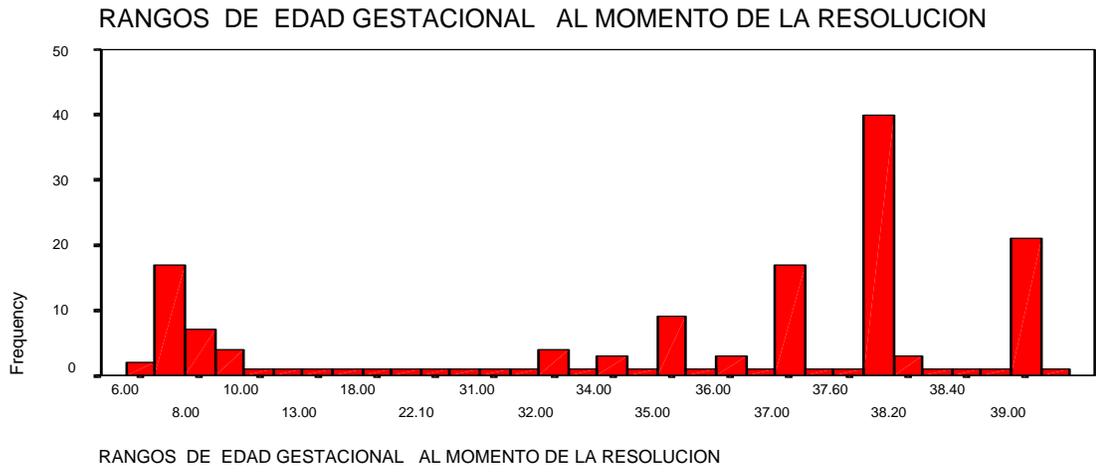
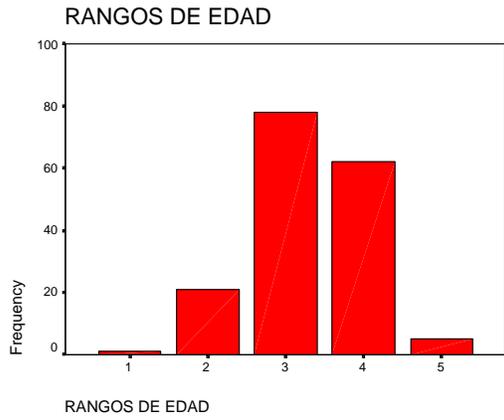
Se observa un incremento en la tasa de cesárea como vía de resolución; más que por una razón patológica, es reflejo de la ansiedad de la paciente y la decisión del medico a minimizar los probables riesgos fetales por el contexto clínico en que se presenta el embarazo.

Se han reportado un incremento en las anomalías cromosómicas estructurales y numéricas, las cuales se han asociado en mayor número a la técnica de ICSI; en nuestra experiencia la incidencia es baja, obteniendo el mismo riesgo de embarazos espontáneos.

Los riesgos perinatales estimados como son óbito, parálisis cerebral, admisión a la UCIN entre otros; no se encontraron aumentados; aunque existen limitaciones de seguimiento a largo plazo.

Actualmente sabemos que es difícil separar los riesgos relacionados con Técnicas de reproducción asistida y los asociados a patología reproductiva; sin embargo el análisis concreto de este trabajo en la experiencia de 6 años de nuestro Centro de Reproducción, nos da una panorámica de la morbilidad obstétrica y neonatal de nuestras pacientes que pueden incidir en la toma de decisiones encaminadas en la búsqueda eficaz del embarazo.

# ANEXOS



**TECNICA DE INSEMINACION Y RANGOS DE EDAD**

Crosstab

Count	RANGOS DE EDAD					Total
	1	2	3	4	5	
TECNICA IBX TEST						4
INSEMINA FIV	1	7	19	24	1	52
FIV/ICSI		1	14	8	3	26
ICSI		13	40	30	1	84
ICSI/HAT			1			1
Total	1	21	78	62	5	167

**TECNICA DE INSEMINACION Y PROTOCOLO DE ESTERILIDAD**

Crosstab

Count	TECNICA DE INSEMINACION	BX TEST	PROTOCOLO DE ESTERILIDAD			Total
			Antag	LL	SL	
			4			4
		FIV	45	6	1	52
		FIV/ICSI	25	1		26
		ICSI	77	5	2	84
		ICSI/HATCHING	1			1
Total			152	12	3	167

**TECNICA DE INSEMINACION \* MEDICAMENTO DE ESTIMULACION**

Crosstab

Count	TECNICA BX TES INSEMINA	MEDICAMENTO DE ESTIMULACION					Total
		225	250	300	375	400	
	FIV		2	2			4
	FIV/ICSI		3	37		5	7
	ICSI	2	19	1	3	1	26
	ICSI/HA	4	7	56	2	2	13
				1			1
Total		4	14	115	3	10	21

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Sq	71.931 <sup>a</sup>	96	.968
Likelihood Ratio	63.655	96	.996
N of Valid Cases	167		

a. 117 cells (93.6%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .01.

**TECNICA DE INSEMINACION Y OVOCITOS CAPTURADOS**

Crosstab

Count	TECBX INSEMINA	OVOCITOS CAPTURADOS																									
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	25	27		
	FIV																										
	FIV	2	2	3	4	1	5	4	4	3	2	3	4	2									2	1	1		
	FIV	2	2	3	1	2	3	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1					1	1				
	ICSI	2	2	8	4	8	5	6	5	6	5	5	4	4	3	1	4	2	3	1		1					
	ICSI					1																					
Total		4	4	8	6	3	3	7	4	2	1	1	0	8	8	9	3	4	6	3	5	1	1	4	1	1	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	22.448 <sup>a</sup>	20	.317
Likelihood Ratio	22.102	20	.335
N of Valid Cases	167		

a. 23 cells (76.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .02.

**CARACTERISTICAS DE LA GESTACION EN EL EMBARAZO**

Crosstab

Count	TECNICA DE INSEMINACION	BX TEST	CARACTERISTICAS DE LA GESTACION EN EL EMBARAZO			Total
			1	2	3	
			4			4
		FIV	38	12	2	52
		FIV/ICSI	18	8		26
		ICSI	59	17	8	84
		ICSI/HATCHING	1			1
Total			120	37	10	167

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6.764 <sup>a</sup>	8	.562
Likelihood Ratio	9.366	8	.312
N of Valid Cases	167		

a. 8 cells (53.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .06.

**EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DE LA RESOLUCION**

Crosstab

Count	TECNICA DE INSEMINACION	BX TEST	EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DE LA RESOLUCION								Total
			1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00	31.00	
			1								3
		FIV	14	2	1		1	4	26		48
		FIV/ICSI	5	1			1	13	1		21
		ICSI	11	1		1	5	13	46		77
		ICSI/HATC	1								1
Total			32	4	1	1	6	18	87	1	150

Chi cuadrada sin significancia estadística p ≥ .687

**TECNICA DE INSEMINACION Y EVOLUCION A ABORTO**

Crosstab

Count	TECNICA DE INSEMINACION	BX TEST	EVOLUCION A ABORTO			Total
			1	1 (ectopico)		
			3	1		4
		FIV	35	17		52
		FIV/ICSI	20	6		26
		ICSI	71	11	2	84
		ICSI/HATCHING	1			1
Total			129	36	2	167

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	12.678 <sup>a</sup>	8	.123
Likelihood Ratio	12.927	8	.114
N of Valid Cases	167		

a. 9 cells (60.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .01.

**TECNICA DE INSEMINACION Y ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO**

Crosstab

Count	TECNICA DE INSEMINACION	BX TEST	EDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO								
			H	H	lev	EV	lev	lev	EV	tot	
			4								4
		FIV	49	1			1	1			52
		FIV/25									1
		ICSI	73	1	1	2	1	3	1	1	84
		ICSI	1								1
Total			52	1	2	1	2	1	4	2	1

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	14.162 <sup>a</sup>	36	1.000
Likelihood Ratio	16.128	36	.998
N of Valid Cases	167		

a. 47 cells (94.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .01.

**TECNICA DE INSEMINACION \* DIABETES**

Count

		DIABETES			Total
		1 (A1)	1 (A1)	1(A1)	
TECNICA DE INSEMINACION	BX TEST	4			4
	FIV	51		1	52
	FIV/ICSI	25		1	26
	ICSI	83	1		84
	ICSI/HATCHING	1			1
Total		164	1	1	167

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8.639 <sup>a</sup>	12	.733
Likelihood Ratio	7.444	12	.827
N of Valid Cases	167		

a. 17 cells (85.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .01.

**TECNICA DE INSEMINACION \* PARTO**

Count

		PARTO		Total
		1		
TECNICA DE INSEMINACION	BX TEST	2		2
	FIV	4		4
	FIV/ICSI	1		1
	ICSI	5		5
Total		12		12

**TECNICA DE INSEMINACION \* CESAREA**

Count

		CESAREA			Total
		1	parto		
TECNICA DE INSEMINACION	BX TEST	4			4
	FIV	24	27	1	52
	FIV/ICSI	12	14		26
	ICSI	24	60		84
	ICSI/HATCHING	1			1
Total		65	101	1	167

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	15.872 <sup>a</sup>	8	.044
Likelihood Ratio	17.679	8	.024
N of Valid Cases	167		

a. 9 cells (60.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .01.

**INDICACION DE CESAREA**

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	63.393 <sup>a</sup>	96	.996
Likelihood Ratio	65.857	96	.992
N of Valid Cases	167		

a. 118 cells (94.4%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .01.

**TECNICA DE INSEMINACION \* PARTO PRETERMINO**

Count

		PARTO PRETERMINO		Total
		1		
TECNICA DE INSEMINACION	FIV	4		4
	FIV/ICSI	2		2
	ICSI	20		20
Total		26		26

**TECNICA DE INSEMINACION \* BAJO PESO AL NACER < A 2500**

Count

		BAJO PESO AL NACER MENOR A 2500			Total
		1	2	3	
TECNICA DE INSEMINACION	FIV	3	6	1	10
	FIV/ICSI		5		5
	ICSI	4	8	6	18
Total		7	19	7	33

**TECNICA DE INSEMINACION \* MUY BAJO PESO AL NACER <1500**

Count

		MUY BAJO PESO AL NACER <1500			Total
		2	3		
TECNICA DE INSEMINACION	FIV	1			1
	FIV/ICSI	1			1
	ICSI	2	1		3
Total		4	1		5

p > .659

**TECNICA DE INSEMINACION Y PEQUEÑO PARA EDAD GESTACIONAL**

p > .08

Count

		PEQUEÑO PARA EDAD GESTACIONAL		Total
		1	2	
TECNICA DE INSEMINACION	FIV		1	1
	ICSI	2		2
Total		2	1	3

**TECNICA DE INSEMINACION \* DIAS EN UCIN**

Count

		DIAS EN UCIN											Total					
		12	14	16	18	20	21	33	4	43	5	6		7	8			
TECNICA DE INSEMINACION	BX TEST	4															4	
	FIV	48	1													1	52	
	FIV/ICSI	25													1		26	
	ICSI	66		2	1	1	2	3	1	1					2	1	3	84
	ICSI/HATCHING	1																1
Total		144	1	2	1	1	2	3	1	1	1	1	1	3	1	5	1	167

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.550 <sup>a</sup>	52	1.000
Likelihood Ratio	3.440	52	.997
N of Valid Cases	167		

a. 67 cells (95.7%) have expected minimum expected count is .01.

**TECNICA DE INSEMINACION \* PRESENCIA DE OBITO**

Count

		PRESENCIA DE OBITO			Total
		1	2	Zo.gemeto	
TECNICA DE INSEMINACION	BX TEST	4			4
	FIV	50	1	1	52
	FIV/ICSI	26			26
	ICSI	84			84
	ICSI/HATCHING	1			1
Total		165	1	1	167

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4.477 <sup>a</sup>	8	.812
Likelihood Ratio	4.721	8	.787
N of Valid Cases	167		

a. 12 cells (80.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .01.

**TECNICA DE INSEMINACION \* ALTERACIONES CROMOSOMICAS**

Count

		ALTERACIONES CROMOSOMICAS		Total
		Sx. Down		
TECNICA DE INSEMINACION	BX TEST	4		4
	FIV	51	1	52
	FIV/ICSI	26		26
	ICSI	84		84
	ICSI/HATCHING	1		1
Total		166	1	167

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.225 <sup>a</sup>	4	.694
Likelihood Ratio	2.347	4	.672
N of Valid Cases	167		

a. 7 cells (70.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .01.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tlapanco RB. En: Karchmer KS, Delgado UJ, Fernández del Castillo SC, editores. Ginecología y Reproducción Humana. 1ª edición. México: COMEGO; 2006.p.273-2
2. Ballesteros A. En Remohi J, Romero JI, Pellicer A. C. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana.2ª.ediccióón. Madrid: Mc Graw Hill-Interamericana; 2000. P.3-142.
3. Morice P, Josset P, Chapron C, Dubuisson J. History of Infertility. Hum Reprod Update; 1995 1:487-504
4. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW. Infertility Assisted Reproductive Technology, and Adverse Pregnancy Outcomes. Obstet Gynecol 2007; 109: 967-77.
5. Mukhopadhaya NA, Arulkumaran S. Reproductive outcomes after in-vitro fertilization. Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19:113-119.
6. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. Obstet Gynecol 2006; 107:595–604.
7. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled prospective cohort study. Fertil Steril 2004; 81:1604–1616.
8. Tanbo T, Dale PO, Campbell S, et al. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. Obstet Gynecol 1995; 86:906–910.
9. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. Obstet Gynecol 2005; 106:1039–1045.
10. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2004; 103: 551–563.
11. Kupka MS, Dorn CM, Richter ON, Felberbaum RL, Vander HS. Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German IVF Registry.Fertil Steril 2003; 80:511-516
12. Zadori J, Kozinsky Z, Orvos H, et al. The incidence of major birth defects following in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet 2003; 20:131–132.

13. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta praevia with a history of caesarean delivery and abortion: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1071–1078
14. Munne S, Fischer J, Warner A. . Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study. *Fertil Steril* 2006; 85:326–332
15. Filicori M, Cognigni GE, Gamberini E, et al. Impact of medically assisted fertility on preterm birth. *BJOG* 2005;112 (Suppl 1):113-117.
16. Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case control study. *Hum Reprod*2002; 17:1755-1761.
17. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346:725-730
18. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, et al. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:513-518
19. Gosden R, Trasler J, Lucifero D. Rare congenital disorders, imprinted genes and assisted reproductive technology. *Lancet* 2003; 361:1975-1977.
20. Woldringh GH, Frunt MH, Kremer JA, et al. Decreased ovarian reserve related to preeclampsia in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2006; 21:2948-2954.
21. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformations rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21:437-443.