



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
**Instituto Nacional de Perinatología**  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“Resultados perinatales de embarazos logrados por técnicas de reproducción asistida de baja complejidad en el INPer de 2017-2019”**

**T E S I S**

Que para obtener el Título de:

**ESPECIALISTA EN**

**“GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA”**

**PRESENTA**

CRISTINA LEYVA GÓMEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en  
Ginecología y Obstetricia: Dr. Norberto Reyes Paredes

Asesora de Tesis: Dra. F. Vanesa Morales Hernández

Asesora Metodológica: Dra. Myrna Souraye Godines  
Enriquez





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis que representa el esfuerzo y la culminación de cuatro años de residencia médica a mi familia, en especial a mi abuela mi amiga incondicional, y la mujer que más admiro por su enorme corazón, de quien aprendí a siempre tratar de ayudar a los demás. A mi padre por demostrarme cada día que no hay obstáculo que no se pueda vencer, a mi madre por enseñarme a nunca rendirme y a amar incondicionalmente mi trabajo y lo que me apasiona. Sin su apoyo no hubiera podido llegar tan lejos. A mi hermana por siempre creer en mí. A mi futuro esposo y mi gran amor por ayudarme a no rendirme, por ser mi inspiración e impulsarme cada día a ser un mejor médico y sobre todo una mejor persona. A mis amigos que han estado a lo largo de estos años siempre deambulando por distintos caminos pero siempre encontrando un punto medio para no dejarnos. Gracias por ser parte de esta historia, por aguantar las lágrimas y acompañarme en las risas. Este camino a penas empieza.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a todos mis maestros durante éstos cuatro años, a los que compartieron su conocimiento o su habilidad, su filosofía de vida y su experiencia. A los que representaron un reto diario, y sobre todo a los que me exigieron y me impulsaron para tratar de ser mejor cada día. A mis tutoras de tesis, ginecólogas a quienes admiro, respeto y agradezco su apoyo. Gracias a las pacientes que me han permitido aprender de ellas estos años, por ser un libro abierto, la mejor enseñanza y satisfacción es poder ser parte de su historia.

## **INFORMACIÓN DE AUTORES**

**Dra. F. Vanesa Morales Hernández:** Ginecóloga y Obstetra egresada del Instituto Nacional de Perinatología (INPER). Bióloga de la Reproducción Humana egresada del INPER. Certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Así como Médico Adscrito a Biología de la Reproducción Humana en el INPER. Profesora Adjunta de la UNAM en la Subespecialidad de Biología de la Reproducción Humana en el INPER. Profesora Adjunta del curso de Ginecología y Obstetricia de la ESM del IPN. Perteneciente al Comité de Bioética del INPER. Miembro de la American Society for Reproductive Medicine. Miembro del COMEGO. Miembro de FEMECOG

**Dra. Myrna Souraye Godines Enriquez:** Especialidad en Ginecología y Obstetricia, con subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana, ambos por el Instituto Nacional de Perinatología. Maestra en Ciencias por la Facultad de Medicina de la UNAM. Miembro de la ESHRE y ASRM. Subdirectora Académica del Instituto Nacional de Perinatología.

## INDICE

<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Resumen En Inglés</b>	<b>5</b>
<b>Introducción</b>	<b>6</b>
<b>Material Y Métodos</b>	<b>9</b>
<b>Análisis Estadístico</b>	<b>9</b>
<b>Resultados</b>	<b>10</b>
<b>Discusión</b>	<b>14</b>
<b>Conclusión</b>	<b>16</b>
<b>Referencias</b>	<b>17</b>

## RESUMEN

**Introducción:** A nivel mundial la infertilidad afecta hasta un 15% de las parejas en edad reproductiva, el uso de métodos de reproducción asistida de baja complejidad ha aumentado en las últimas dos décadas debido a múltiples factores entre los más importantes la edad materna cada vez mayor, el sobrepeso y la obesidad. El objetivo de estos métodos es restablecer la ovulación para lograr embarazos.

**Objetivo:** Describir los resultados perinatales de los embarazos obtenidos mediante las técnicas de baja complejidad utilizadas en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido de Agosto de 2017 a Febrero de 2019

**Resultados:** Se incluyeron 41 mujeres con diagnóstico de infertilidad, la edad promedio fue de 31 años. 43.9% de las pacientes lograron el embarazo mediante coito programado y 56.1% mediante inseminación intrauterina. Se obtuvieron embarazos únicos en 65.9% y embarazos anembrionicos en 17.1% de las mujeres, siendo la semana 37.1 de gestación la más frecuente (12.2%). Las complicaciones maternas se presentaron en 24.3% de las mujeres independientemente de la técnica utilizada, siendo los estados hipertensivos del embarazo la principal complicación materna encontrada. Se documentó un 11% de ingreso de los recién nacidos a la UCIN asociado a prematuréz y embarazo múltiple.

**Conclusiones:** No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los resultados perinatales de ambos grupos. Se lograron embarazos en más del 70% de los casos con una frecuencia baja de complicaciones tanto maternas como fetales.

## **RESUMEN EN INGLÉS**

**Introduction:** Worldwide infertility affects up to 15% of couples in reproductive age, the use of assisted reproduction methods of low complexity has increased in the last two decades due to multiple factors, among the most important, the increasing of maternal age, overweight and obesity. The goal of these methods is to restore ovulation to achieve pregnancies.

**Objective:** To describe the perinatal outcomes of pregnancies obtained through low complexity techniques used in the National Institute of Perinatology in the period from August 2017 to February 2019

**Results:** Forty-one women with a diagnosis of infertility were included; the average age was 31 years. 43.9% of the patients achieved pregnancy through programmed intercourse and 56.1% through intrauterine insemination. Single pregnancies were obtained in 65.9% and in 17.1% of the pregnant women were anembryonic pregnancies, being the week 37.1 of the gestation the most frequent (12.2%) for resolution. Maternal complications occurred in 24.3% of women in the technique, being the hypertensive states of pregnancy the main maternal complication found. We documented an 11% of newborns that were admitted to the NICU for complications associated with prematurity and multiple pregnancies

**Conclusions:** We did not find statistically significant differences between the results of both groups. Pregnancies were achieved in more than 70% of the cases with a low frequency of both maternal and fetal complications.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud en 2016 definió la infertilidad como la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección regular. En general el 85% de las parejas logran un embarazo dentro del primer año sin asistencia médica, sin embargo actualmente la infertilidad afecta hasta un 15% de las parejas en edad reproductiva a nivel mundial<sup>1</sup>.

La tecnología de reproducción asistida incluye todos los tratamientos de infertilidad para lograr la concepción. Los tratamientos de baja complejidad incluyen la inducción de la ovulación con coito programado y la inseminación intrauterina. El uso de éstas técnicas ha aumentado en las últimas dos décadas debido a múltiples factores entre los más importantes el aumento de las alteraciones en el factor masculino, el sobrepeso y la obesidad. <sup>2</sup>

El coito programado y la inseminación intrauterina se asocian con la administración de inductores de la ovulación. El coito programado con inductores de la ovulación consiste en administrar fármacos que permitan controlar el momento en el que es liberado el óvulo por medio de un seguimiento ecográfico y propiciar las relaciones sexuales en ése momento. Es una técnica de bajo costo que se utiliza en parejas jóvenes con alguna alteración leve en la fertilidad sin embargo la tasa de éxito global es de aproximadamente 10%.

La inseminación intrauterina se asocia al uso de los mismos fármacos inductores de la ovulación con el fin de inducir el crecimiento de uno o más folículos y mediante el seguimiento ultrasonográfico se deposita una muestra de semen capacitada a través de una cánula de inseminación directamente en la cavidad uterina. Cuenta con una tasa de éxito global de aproximadamente 15-20%.



El citrato de clomifeno (CC) es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM) utilizado como inductor de la ovulación a nivel mundial ha sido el más utilizado en los últimos cuarenta años, debido a su efectividad, facilidad en su administración y mínimos efectos secundarios.<sup>3</sup> La evidencia sugiere que el sitio de acción principal del clomifeno es el hipotálamo en donde se une a los receptores estrogénicos bloqueando así el ciclo de retroalimentación negativa. En la hipófisis existen datos que sugieren un sitio de unión en donde induce un aumento en la respuesta de la GNRH, seguido de un aumento en las concentraciones séricas de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH).<sup>4</sup>

Las indicaciones para el uso son infertilidad por anovulación y casos de infertilidad sin factor específico, se han descrito manejos asociados con metformina, glucocorticoides y gonadotropinas en casos refractarios al tratamiento con CC único. El tratamiento con CC generalmente es bien tolerado sin embargo existen efectos secundario que ocurren frecuentemente como cambios de humor en el 64-78% de los casos<sup>5</sup>.

Síntomas vasomotores como los bochornos ocurren casi en el 100% de los casos, sin embargo son síntomas reversibles y que generalmente no recurren en ciclos posteriores con CC. El riesgo de embarazo múltiple aumenta en promedio 8% debido al crecimiento y desarrollo de más de un folículo, en la mayoría de los casos se presentan como embarazos gemelares dobles, mientras que los embarazo de alto orden fetal son raros y se presentan en menos del 1.1% de los casos<sup>6</sup>. No existe evidencia hasta el momento que asocie al citrato de clomifeno con un riesgo incrementado de alteraciones congénitas. En cuanto a la incidencia de aborto se ha descrito una incidencia similar a la descrita en embarazos logrados se forma espontánea de 10-23% de los casos<sup>7</sup>.

El letrozol es un inhibidor de la aromatasa también utilizado para inducir la ovulación. Existen datos disponibles que sugieren una mayor tasa de nacimientos vivos con letrozol comparado con clomifeno. Se considera actualmente el medicamento de elección en paciente con síndrome de ovario poliquístico. Estudios han reportado en la mayoría de los casos desarrollo de un solo folículo lo que puede resultar en una mayor fertilidad y una reducción de riesgo de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple en comparación con el citrato de clomifeno<sup>8</sup>.

Existe otro grupo de fármacos del grupo de las gonadotropinas que se utilizan con los mismos fines de reproducción asistida. Entre ellos se encuentran las menotropinas o gonadotropinas menopáusicas humanas, y las gonadotropinas recombinantes. En el caso de las menotropinas éstas se obtienen de la orina de mujeres menopáusicas, la cual mediante un proceso de purificación permite obtener tiene tanto FSH como LH en partes iguales aparentemente. Las menotropinas estimulan el desarrollo folicular múltiple por lo que también se debe supervisar el proceso mediante ultrasonografía para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica.

A lo largo del tiempo se ha estudiado el uso de éstas técnicas de reproducción asistida así como de los medicamentos inductores de la ovulación y su relación con resultados perinatales adversos como parto pretérmino, morbilidad perinatal, embarazo ectópico, abortos espontáneos y malformaciones congénitas, por lo que considero de suma importancia analizar los datos obtenidos en un centro de tercer nivel de atención con el fin de evaluar la presencia o no de dichas asociaciones. El objetivo de éste trabajo es describir los resultados perinatales de los embarazos obtenidos mediante las técnicas de baja complejidad utilizadas en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido de Agosto de 2017 a Febrero de 2019

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional descriptivo en el que se incluyeron a todas las mujeres con diagnóstico de infertilidad que acudieron a consulta de primera vez al servicio de Biología de la Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología con criterios para manejo con técnicas de reproducción asistida de baja complejidad en el periodo comprendido de Agosto de 2017 a Marzo de 2019. Posteriormente se agruparon a las pacientes de acuerdo a la técnica de baja complejidad utilizada para el tratamiento de la infertilidad según el criterio de los médicos tratantes. El grupo 1 fueron las mujeres que lograron el embarazo mediante coito programado y el grupo 2 las mujeres que lograron el embarazo mediante inseminación intrauterina (IUI). Para la obtención de los resultados se revisó el expediente clínico electrónico de cada paciente. Se compararon los resultados perinatales, la incidencia de abortos, las semanas de gestación al momento de la resolución del embarazo y las complicaciones maternas obtenidas de ambas técnicas. Como análisis secundario, se analizaron los fármacos inductores de la ovulación utilizadas en ambos grupos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables se describieron de acuerdo a su naturaleza: variables categóricas con frecuencias y porcentajes; y variables numéricas con medias o medianas de acuerdo a su distribución paramétrica o no paramétrica. Los resultados se analizaron con el programa SPSS 21.

## RESULTADOS

Se incluyeron a 41 mujeres con diagnóstico de infertilidad, con promedio de 31 años. De los embarazos logrados en las 41 mujeres, 18 (43.9%) fueron mediante coito programado y 23 (56.1%) mediante inseminación intrauterina, en la Figura 1 se muestran los tipos de embarazo logrados de acuerdo a la técnica de reproducción asistida.

**El cuadro 1** muestra los fármacos inductores de la ovulación utilizados con mayor frecuencia en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana y en la (**Figura 2**) se muestra la gráfica de barras.

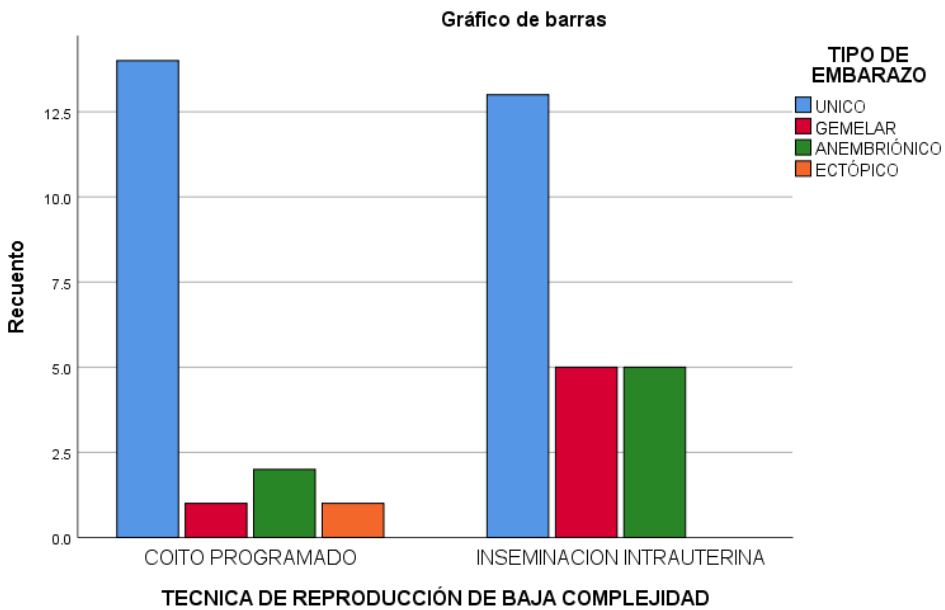
En la Figura 1 se observa que el embarazo único fue más frecuente en la técnica de coito programado, mientras que el embarazo gemelar fue más frecuente en la inseminación intrauterina así como el embarazo anembriónico.

En cuanto a los resultados perinatales, los embarazos que se presentaron con mayor frecuencia en nuestra población de estudio fueron el embarazo único en 65.9% y el embarazos anembriónicos en 17.1% de las mujeres, siendo la semana 37.1 de gestación más frecuente (12.2%) en la cual se resolvieron los embarazos, la vía de resolución más frecuente fue cesárea en 51.2%, seguida por el parto vaginal en el 17.1% de los casos; el aborto y el parto instrumentado ocuparon el tercer lugar en frecuencia con en 12.2%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la vía de resolución entre coito programado e inseminación intrauterina.

De los 18 embarazos logrados por coito programado 14 fueron embarazos únicos, un embarazo gemelar y 2 embarazos anembriónicos, por otro lado, de los 23 embarazos

logrados por inseminación intrauterina, 13 fueron embarazos únicos, 5 embarazos gemelares y 5 embarazos anembrionicos. Los datos se resumen en el cuadro 2, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambas técnicas de reproducción de baja complejidad.

**Figura 1.** Tipo de embarazo logrado según la técnica de reproducción asistida



Cuadro 1 Tipo de embarazo según el tipo de técnica de reproducción de baja complejidad			
TIPO DE EMBARAZO	Coito programado n= 18	Inseminación intrauterina n= 23	p
UNICO	14	13	NS
GEMELAR	1	5	NS
ANEMBRIÓNICO	2	5	NS
ECTÓPICO	1	0	NS

En cuanto a las semanas de gestación al momento de la resolución, en el grupo de coito programado 14 fueron partos de término (> 37 SDG), lo que representa el 77.7%, 16.6% fueron abortos de primer trimestre y un 5.7% se trataron de embarazos pretérmino. De los 23 embarazos logrados por inseminación intrauterina 65.2% se resolvieron a término, 21.7% fueron abortos del primer trimestre y el restante 13% fueron embarazos pretérmino. Esto no representó diferencias significativas.

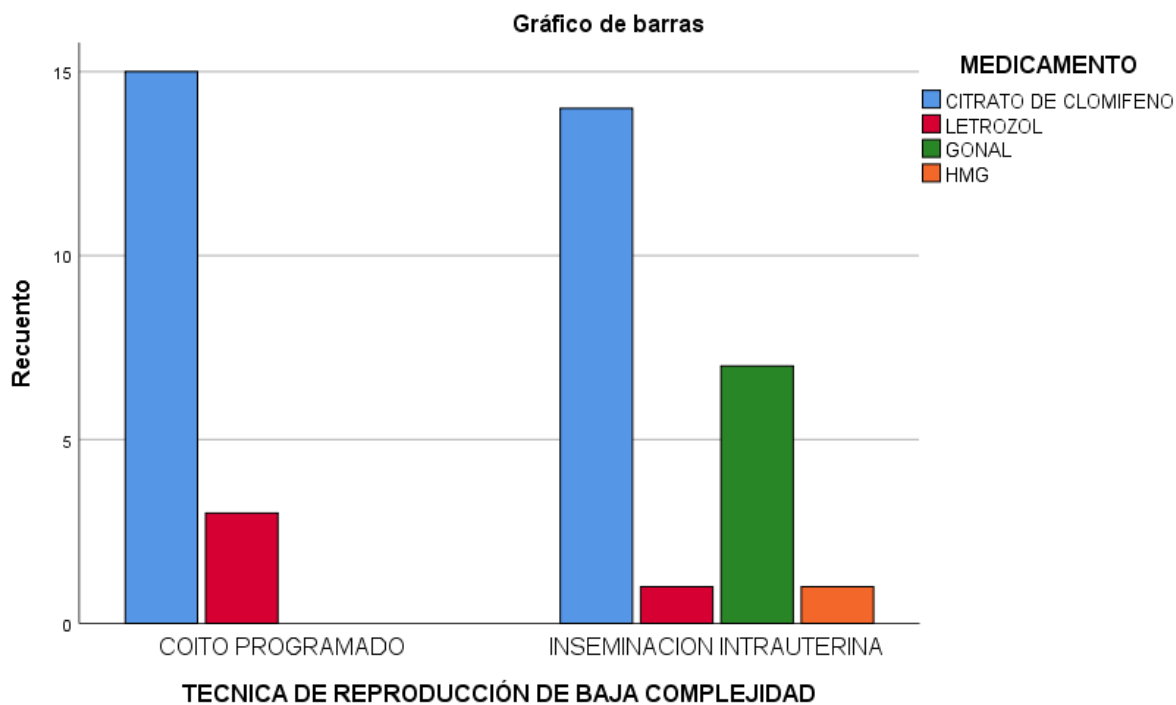
El peso de al nacimiento más frecuente en los embarazos por coito programado fue de 2,501 a 3,000 gramos mientras que en inseminación intrauterina el peso más frecuente fue de 3,001 a 3,500 gramos. La talla promedio en ambos grupos al nacimiento fue de 41 a 50 cm. La valoración del APGAR al minuto 5 en ambos grupos fue >5 , sin representar una diferencia estadísticamente significativa en las tres mediciones. Al comparar el coito programado y la inseminación intrauterina no hubo datos de dificultad respiratoria en los recién nacidos, evaluado mediante la escala de Silverman- Anderson (1-3 puntos), sin diferencia estadísticamente significativa.

La principal causa de ingreso a Unidad de cuidados intensivos neonatales fue la prematuréz relacionada con embarazos múltiples en el 11% de los recién nacidos. Las complicaciones maternas se presentaron en menos del 25% de los casos siendo la principal los estados hipertensivos del embarazo. En nuestra población de estudio no se presentó ningún caso de muerte materna.

**El cuadro 2** muestra los fármacos inductores de la ovulación utilizados con mayor frecuencia en los tratamientos de baja complejidad y en la (**Figura 2**) se muestra la gráfica de barras.

Cuadro 2. Fármacos utilizados en los ciclos de reproducción asistida			
FÁRMACO	Coito programado n= 18 (%)	Inseminación intrauterina n= 23 (%)	
CITRATO DE CLOMIFENO	15 (83.3)	14 (60.9)	NS
LETROZOL	3 (16.7)	1 (4.3)	NS
GONAL	0	7 (30.5)	0.03
HMG	0	1 (4.3)	NS

**Figura 2** Fármacos utilizados como inductores de ovulación según la técnica de baja complejidad



## **DISCUSIÓN**

Es de suma importancia conocer los desenlaces perinatales de las pacientes que se someten a tratamientos de baja complejidad pues son tratamientos sumamente frecuentes en nuestro medio.

De acuerdo con el Consenso Nacional de Reproducción Asistida de 2012 las principales indicaciones para el uso de técnicas de baja complejidad son la anovulación, la infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada y factores masculinos limítrofes. <sup>9</sup> En el Instituto nos apegamos a dichos criterios para la selección de los candidatos a éste manejo, la elección del medicamento inductor de la ovulación depende generalmente de las comorbilidades de las pacientes así como de la resistencia o falla al tratamiento inicial con clomifeno.

En un estudio realizado en 2018 por Azadeh Akbari Sene et al. en el que el objetivo principal era evaluar la incidencia de anomalías fetales congénitas entre mujeres iraníes infértiles tratadas con letrozol en comparación con citrato de clomifeno, encontraron que el principal efecto adverso en el grupo de citrato de clomifeno fue el aborto en el primer trimestre. Sin embargo en nuestra población de estudio encontramos un mayor porcentaje de abortos en el primer trimestre en las pacientes tratadas con letrozol en comparación con clomifeno. Sobre la base de los hallazgos de este estudio, parece que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia después de la inducción de la ovulación con letrozol no se incrementa en comparación con el grupo de citrato de clomifeno. <sup>10</sup>



Así mismo comparando nuestros resultados con lo reportando en la literatura podemos observar que en los embarazos logrados por coito programado predominaron los embarazos únicos, mientras que por inseminación intrauterina hubo una mayor presencia de embarazo múltiples. El uso de letrozol se asoció también al desarrollo de embarazos múltiples, sin embargo la literatura reporta una mayor incidencia de embarazo múltiples con citrato de clomifeno lo cual no se corroboró en nuestra población.

De los recién nacidos logrados por técnicas de baja complejidad cinco requirieron ingreso a UCIN, lo cual es similar a lo reportado en la literatura respecto a los embarazos logrados de forma espontánea; por lo tanto nuestro equipo supone que el hecho de lograr el embarazo mediante técnicas de baja complejidad no confiere mayor riesgo de requerir cuidados intensivos para el recién nacido.

Amir Almasi-Hashiani et al realizaron una revisión sistemática y meta análisis para evaluar el riesgo de preeclampsia entre las mujeres que concibieron mediante técnicas de reproducción asistida, incluyeron un total de 48 estudios, el meta análisis mostró un aumento significativo de preeclampsia en las mujeres que concibieron mediante técnicas de reproducción asistida en comparación con las que concibieron espontáneamente. Los hallazgos de esta revisión sistemática indican que el uso de técnicas de reproducción asistida se asocia con un aumento de 1.71 veces en la incidencia de preeclampsia.<sup>11</sup> Lo cual se corroboró en nuestro estudio en donde la principal complicación materna asociada fueron los estados hipertensivos del embarazo.

## **CONCLUSIÓN**

Los embarazos logrados por técnicas de reproducción asistida de baja complejidad en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo estudiado se comportaron en su mayoría como embarazos normo evolutivos, con una incidencia de embarazos múltiples y fallas tempranas de los embarazos similares a las reportadas hasta el momento. Se lograron embarazos en más del 70% de los casos así mismo se encontró un índice bajo de complicaciones tanto maternos como fetales.

## REFERENCIAS

1. Weiyuan Cui, Mother or nothing: the agony of infertility, Bull World Health Organization 2010; 88:881–882
2. Barbara Luke, ScD, MPH, Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. American Journal of Obstetrics & Gynecology SEPTEMBER 2017
3. Corbett S, Shmorgun D, Claman P, et al; Reproductive Endocrinology Infertility Committee. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(11):1024-1033.
4. Kerin JF, Liu JH, Phillipou G, Yen SS. Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61:265–8.
5. Choi SH, Shapiro H, Robinson GE, Irvine J, Neuman J, Rosen B, et al. Psychological side-effects of clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin. J Psychosom Obstet Gynaecol 2005;26:93–100.
6. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Rasmussen SA. National Birth Defects Prevention Study. Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005. Hum Reprod 2011;26:451–7.
7. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. Hum Reprod 1996;11:2623–8.
8. M.P. Diamond, R.S. Legro, C. Coutifaris, R. Alvero et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. N Engl J Med 2015;373:1230-40
9. Alberto Kably Ambe, Carlos Salazar López Ortiz, Claudio Serviere Zaragoza, Gerardo Velázquez Cornejo, Efraín Pérez Peña, Roberto Santos Haliscack, Martha Luna Rojas, Emilio Valerio, Héctor Santana, Fernando Gaviño Gaviño. Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida. Ginecol Obstet Mex 2012;80(9):581-624
10. Azadeh Akbari Sene1 , Selma Ghorbani2 and Mahnaz Ashraf Comparison of the pregnancy outcomes and the incidence of fetal congenital abnormalities in infertile women treated with letrozole and clomiphene citrate J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 44, No. 6: 1036–1041, June 2018
11. Amir Almasi-Hashiani, Reza Omani-Samani, Maryam Mohammadi, Payam Amini, Behnaz Navid, Ahad Alizadeh, Esmail Khedmati Morasae and Saman Maroufizadeh. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy and Childbirth 2019;19:149