



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ISSSTE**  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE  
SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL

**TITULO DE TESIS**

MORBILIDAD PERINATAL EN EMBARAZOS DE FERTILIZACIÓN IN VITRO  
COMPARADA CON UN GRUPO CONTROL EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE  
ENERO DEL 2010 A ENERO DEL 2014

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

AUTOR:

VIVERO OROZCO HENÓC

ASESORES DE TESIS:

DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE

DRA. VERONICA DEL MORAL ESTRADA



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.

## INDICE

1. TITULO	
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
4. JUSTIFICACIÓN.....	24
5. HIPÓTESIS .....	25
6. OBJETIVOS.....	26
7. DISEÑO.....	27
a) DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN.	
b) DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL	
8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN .....	29
9. DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.....	30
10. SELECCIÓN DE FUENTES, METODOS Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	31
a) CONSIDERACIONES ÉTICAS Y BIOSEGURIDAD	
11. RESULTADOS .....	34
12. DISCUSIÓN .....	51
13. BIBLIOGRAFIA .....	53

## DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Las técnicas de reproducción asistida son una opción actual observada en la población que desea un embarazo, esto debido a que la tasa de fertilidad tiene una relación directamente proporcional con la edad y debido a que las parejas actualmente buscan el embarazo a edad más avanzada, las tasas de sub fertilidad e infertilidad aumentan.

De este modo se sabe que los embarazos que son productos de técnicas de reproducción asistida tienen una tasa más de resultado perinatal adverso, comparado con embarazos espontáneos. Es por eso que el conocimiento de este panorama actual conlleva un reto para el médico materno fetal ya que es quien llevará el control prenatal de estos embarazos y se enfrentará a la resolución de estos resultados adversos.

**ABORTO ESPONTANEO-** En 2010 los resultados generados de la base de datos de la CDC (centros de control de enfermedades) sobre los abortos espontáneos ocurridos en cerca del 16 % de los embarazos. Como es el caso en las tasas de embarazo, las tasas de aborto espontáneo son fuertemente influenciadas por la edad del proveedor del huevo, con menos efecto que por la causa subyacente de infertilidad. Los estudios han mostrado que las tasas de aborto espontáneo después de TRA (FIV con sin ICSI) son los mismos que para la población general en Estados Unidos, cuando los embriones fertilizados en fresco son utilizados y son ajustados de acuerdo a la edad y a embarazos múltiples, pero la tasa de algún modo fue más alta que la de los embriones en fresco.

**EMBARAZO ECTOPICO.** Las bases de datos de CDC mostraron que el 0.7 % de los ciclos resultaron en embarazo ectópico. El riesgo de ectópico entre los embarazos de TRA varió de acuerdo al tipo de procedimiento. La transferencia del cigoto intrafalopio más alto o ZIFT por siglas en inglés (zygote intrafallopian transfer), y las características en salud reproductiva de las mujeres embarazadas (ejemplo: más altas en aquellas con infertilidad por factor tubarico)

Por ejemplo en un estudio, con FIV (fertilización in vitro) estándar y transferencia de embriones transcervicales, resultaron en una tasa de 2,2 % de embarazo ectópico, mientras que la transferencia de embriones como un sustituto de embarazo estuvo asociado con solo un 0.9 % de riesgo de embarazo ectópico. Se presentó una tasa similar con embarazos espontáneos.

**EMBARAZO HETEROTOPICO.** Es muy infrecuente en embarazos que provienen de TRA (terapia de reproducción asistida), comparados con embarazos espontáneos (1/100 VS 1/30,000), este incremento es similar, debido al incremento dramático de embarazos múltiples, después de FIV, debido a la transferencia de embriones múltiples.

**PROPORCIÓN DE EMBARAZO MULTIPLE Y EMBARAZOS ÚNICOS.** Las tasas de implantación han resultado en: un total de tasas satisfactorias incrementadas, tanto como tasas de embarazos múltiples incrementadas. En todo el mundo, los resultados en cuanto a embarazos gemelares y embarazos triples, en fertilización in vitro, fueron de 24 a 1.5 % respectivamente en el 2005. La FIV es estimada para embarazos únicos, gemelares, y embarazos triples o más y fue 62.6, 28.4 y 2.9 %, respectivamente (6.1 % no determinados por pérdida del embarazo temprano). Hay una proporción más baja y más alta en orden de embarazos múltiples, en los nacidos vivos debido a la tasa más elevada de pérdida inducida o espontánea (procedimientos para reducción fetal) entre estos embarazos. La proporción, fue de 69.7, 28.8 y 1.5 %, de embarazos únicos, gemelares, y nacimientos triples o más respectivamente.

MULTIPLES MONOCIGOTOS. Además de que las gestaciones multifetales son multicigóticas y resultaron de una transferencia de múltiples embriones, la frecuencia de embarazos múltiples monocigóticos, está incrementada aproximadamente en 0.4 a 1 % y hasta en el 5 % de los embarazos. En algunas series largas, la frecuencia de implantaciones monocorionicas diamnióticas estuvo incrementada, pero no la frecuencia de implantaciones monocorionicas monoamnióticas; las implantaciones dicoriónicas diamnióticas no fueron evaluadas. El incremento en gemelares monocigotos ha sido atribuido a cultivos in vitro y a la duración extendida del cultivo (por ejemplo embriones del día 5 y 6). No está claro si la manipulación del embrión, tales como ICSI o eclosión asistida, contribuyen al riesgo.

NACIMIENTO PRETERMINO, PESO BAJO AL NACIMIENTO Y PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (ingles PGA). Los embarazos únicos de Fertilización in vitro, con o sin ICSI, tienen un riesgo más elevado de parto pre término y bajo peso al nacimiento ( $\leq 2500$  gramos) comparados con embarazos concebidos espontáneamente. En el 2010, la frecuencia de parto pre término por pluralidad fue de 11.7 % para embarazos únicos, 16.7 % para embarazos con múltiples fetos, 59.4 % para gemelares, y 96.1 % para embarazos triples o más. Los porcentajes fueron de 8.7, 16.7, 56.1 y 92.1%, respectivamente para peso bajo al nacimiento

2 estudios largos del mismo grupo, de aquellos con hallazgos similares a los reportados en la literatura, ilustraron estos riesgos. En el primero, los datos basados en la población de 42,000 infantes concebidos con TRA de 1996 hasta 1997 y 3 millones de nacimientos en la población general mostraron los siguientes hallazgos. Peso bajo al nacimiento (PBN) fue significativamente más común entre los infantes de término únicos, pero no en gemelares, o infantes concebidos por terapia de reproducción asistida (TRA), comparados con la población general (para embarazos únicos 6.5 % VS 2.5 %; RR 2.6, 95% IC 2.4-2.7). El bajo peso al nacimiento en pre término fue también significativamente más común que embarazos únicos, pero no en gemelares o en infantes concebidos por TRA (para únicos 6.6 vs 4.7 %; RR 1.4, 95 % IC 1.3-1.5).

El riesgo incrementado persistió después del ajuste (para la edad materna y la paridad, la edad gestacional al nacimiento y peso bajo al nacimiento) entre los embarazos gemelares concebidos espontáneamente que en las gestaciones gemelares por FIV (Fertilización in vitro). Es posible que el efecto profundo que tienen los embarazos gemelares, tiene un resultado en el embarazo que ensombrece cualquier efecto adicional que la FIV puede ejercer. Estos datos pueden también ser interpretados como apoyo a la contienda de un incremento en los resultados adversos entre los embarazos únicos, es debido al fenómeno del “gemelo evanescente”.

Un estudio de seguimiento extendido incluyó más de 62,000 infantes únicos de procedimientos con TRA desde 1996 hasta el 2000. Sobre este intervalo, hubo una disminución de nacimientos con PBN, pero sin cambio significativo en la tasa de nacimiento pre término. Además la frecuencia de PBN disminuyó, y fue aún más alta

que la tasa esperada ajustada por edad, paridad, y raza/etnicidad. Las razones claras para la caída del PBN y el riesgo incrementado persistente de nacimiento pre término no fueron identificados.

En adición , un meta análisis que incluyó diversos miles de FIV y aproximadamente 2 millones de nacimientos únicos espontáneamente apareados por edad materna y paridad encontrados en embarazos con FIV tuvieron un riesgo más elevado significativamente de nacimiento pre término (OR 1.95-1.98 ), PBN (OR 1.77, 95 % IC 1.40-2.22), Infantes pequeños para la edad gestacional (SGA) (OR1.6; 95 % IC 1.3-2.0)

## Comparison of selected pregnancy outcomes after ART and natural conception

Outcome	ART, mean percent	Natural conceptions, mean percent
Congenital anomalies [1]	9	4
Spontaneous preterm birth before 37 weeks [2,3]	11 to 12	5 to 6
Spontaneous preterm birth before 32 to 33 weeks [2,3]	2 to 3	0.7 to 1
Low birth weight (<2500 g) [2,3]	10 to 11	4 to 6
Very low birthweight (<1500 g) [2,3]	2.5	1

ART: assisted reproductive technology.

Data from studies matching for maternal age and parity

1. Hansen, M, Kurinczuk, JJ, Bower, C, Webb, S. *N Engl J Med* 2002; 346:725.

2. Helmerhorst, FM, Perquin, DA, Donker, D, Keirse, MJ. *BMJ* 2004; 328:261.

3. Jackson, RA, Gibson, KA, Wu, YW, Croughan, MS. *Obstet Gynecol* 2004; 103:551.

UpToDate®

El riesgo incrementado de nacidos por parto pre término, aún solo cuando nacimientos pre término después de un trabajo de parto espontáneo. Además hubo una heterogeneidad entre estos estudios, un análisis de subgrupo de estudios con diseños consistentes similares trabajaron en OR s similares al resumen del total de los OR. (1)

Estos resultados sugieren que las TRA (técnicas de reproducción asistida) están asociadas con un riesgo incrementado superior al doble de nacimiento pre término y bajo peso al nacimiento comparado con embarazos únicos. Hay diversas explicaciones potenciales para la diferencia en los resultados entre TRA y embarazos concebidos naturalmente.

- Esto podría estar relacionado a procedimientos con TRA (fármacos, manipulación de gametos y embriones, cultivos, efecto de estimulación ovárica sobre la receptividad endometrial), además un mecanismo fisiológico explica

como los procedimientos y fármacos que son utilizados en la TRA incrementan el riesgo de PBN no han sido determinados.

- Hay tratamientos de parcialidad probablemente en estudios de embarazos de Fertilización in vitro, como en estos embarazos pueden estar asociados con ansiedad parental excesiva (“embarazo premium”) y esto es más común en parejas con estatus socioeconómico más alto. Como un resultado, ellos son llevados a monitoreo más intenso e intervención más frecuente, tales como una tasa más elevada de nacimientos por cesárea electiva (11.4 VS 6.7 % en embarazos concebidos espontáneamente). Sin embargo, peso muy bajo al nacimiento (<1500 gramos) no es probable que resulten en nacimiento pre término electivo, y éste resultado es también más común entre los concebidos a través de TRA y que además son únicos.
- Sub fertilidad parece tener un efecto adverso sobre el resultado en la gestación, independiente de su tratamiento. Diversos estudios han reportado que las mujeres con sub fertilidad no tratada, quienes se embarazaron tuvieron una frecuencia más elevada de resultados adversos comparada con la población general. Y su frecuencia de complicaciones fue similar con mujeres con sub fertilidad quienes se realizaron TRA. Todos los estudios fueron observacionales y muchos con confundidores potenciales que no fueron considerados en el análisis. (1)

Encontramos que la tasa de aborto en el grupo de transferencia embrionaria congelada fue significativamente más alta que en el grupo de transferencia embrionaria en fresco y hay un estudio previo que mostró lo mismo, pero fue similar entre ambos grupos en resultados previos. Aytoz y colaboradores reportaron que el aborto espontáneo en transferencia embrionaria congelada después del procedimiento ICSI fue significativamente más alta que la transferencia embrionaria congelada después del procedimiento de FIV (fertilización in vitro) (2).

Las mediciones de resultados durante el embarazo fueron embarazo bioquímico, aborto, y tasas de nacimientos vivos y los resultados secundarios medidos fueron nacimiento pre termino, bajo peso al nacimiento, óbito, muerte neonatal, malformaciones mayores, tasas de embarazos múltiples y sexo.

Si el feto en la semana 7 de gestación tenía actividad cardiaca visualizada por ultrasonido, el embarazo fue considerado clínico, si no hubo feto, el embarazo se consideró como bioquímico, el aborto espontáneo: pérdida del feto con edad gestacional antes de las 20 semanas. Embarazo ectópico: el diagnóstico de embarazo extrauterino confirmado por laparoscopia o ultrasonido. Parto pre término, nacimiento antes de las 37 semanas completas. Bajo peso al nacimiento: <2500 gramos al nacimiento, muerte neonatal: la muerte de un infante antes del día 7 hasta el día 28. Óbito: muerte de un neonato con una edad gestacional más allá de las 20 semanas intrauterinas o intraparto. Malformaciones mayores: las malformaciones debido a alteraciones funcionales o necesarias.

Para embarazo temprano, embarazo bioquímico fue comparable entre la transferencia embrionaria congelada, y transferencia embrionaria en fresco. El aborto espontáneo fue significativamente más alto en transferencia embrionaria congelada (14.5%) que en el grupo de transferencia embrionaria en fresco (9%). El resultado neonatal fue comparable entre ambos grupos excepto para tasas de nacimiento más bajas en TE congelada (55%) VS el grupo de TE en fresco (66%). La TE congelada tiene un resultado neonatal similar en términos de prematuridad, bajo peso al nacimiento, óbito, muerte neonatal y malformaciones mayores, comparadas con TE en fresco (2).

Las técnicas de reproducción asistida se han transformado y han sido ampliamente aceptadas porque dan modalidad en el tratamiento para las parejas infértiles, con más de 125,000 fertilizaciones in vitro por año en Europa. Los estudios llevados sobre los resultados obstétricos de embarazos después de concepción asistida han revelado resultados adversos, comparados con la concepción natural, tales como una tasa más elevada de nacimientos pre término, bajo peso al nacimiento, y pequeños para la edad gestacional en nacimientos únicos y en bebés gemelares. Un riesgo incrementado para desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo y diabetes gestacional, ha sido documentado en mujeres con bebés únicos y una probabilidad de hemorragia vaginal en embarazos gemelares. Además, ambos únicos y embarazos gemelares después de terapia de reproducción asistida fueron asociados con tasas más altas de cesárea electiva.

Por otro lado, hay estudios bien controlados que muestran, que los embarazos de fertilización in vitro únicos, y embarazos de FIV gemelares no conllevan un riesgo incrementado para prematuridad, bajo peso al nacimiento, y complicaciones maternas o fetales. Sin embargo, poco se sabe acerca de los riesgos asociados con embarazos logrados después de la técnica de transferencia intrafalopio de gametos.

El total del número de embarazos únicos con nacimientos vivos después de la aplicación de transferencia intrafalopio de gametos y fertilización in vitro fue de 159 y 163 respectivamente, con un número igual de embarazos en el grupo control. Las diferencias en los resultados medidos entre la transferencia intrafalopio de gametos y el grupo de FIV no tuvieron diferencia estadísticamente significativa. Solo fue detectada cuando fue comparada GIFT/FIV VS concepción espontánea. No hubo diferencia en la tasa de cesárea o nacimientos vaginales operatorios entre las técnicas de reproducción asistida y los grupos control. La hipertensión inducida por el embarazo ( $p = 0.02$ ) y sangrado vaginal ( $p=0.03$ ) fueron raros pero significativamente más frecuentes complicaciones maternas ocurridas en las técnicas de reproducción asistida (TRA). La diabetes gestacional fue más frecuentemente detectada en el grupo control ( $p=0.03$ ). Sin diferencias significativas entre TRA y el grupo control que podrían ser observadas para la ocurrencia de parto pre término o síndrome de infección intramniótica. Además las tasas de placenta previa, polihidramnios y oligohidramnios fueron similares.

Los parámetros neonatales mostraron peso al nacimiento en promedio más bajo en el grupo de TRA ( $p=0.04$ ). Sin embargo cuando se realizó el análisis de regresión logística paso a paso lineal del peso al nacimiento y controladas las variables confundidoras solo para hipertensión inducida por el embarazo ( $p=0.002$ ) fue asociada con una disminución significativa en el peso al nacimiento mientras que para GIFT/FIV (transferencia embrionaria intrafalopio /fertilización in vitro) ( $p=0.08$ ) no lo fue. No hay diferencias significativas denotadas para APGAR score los minutos 1, 5 y 10, ni en el pH de la arteria umbilical. La tasa de admisión a la UCIN fue equivalente entre los 2 grupos. La mortalidad perinatal fue más baja y similar en ambos grupos.

**EMBARAZOS GEMELARES.** El total de número de embarazos gemelares con bebés nacidos vivos después de la aplicación de GIFT (transferencia embrionaria intrafalopio) y FIV fue de 13 y 65, respectivamente, con un número igual de embarazos gemelares, en el grupo control (156 niños de 78 madres). Las diferencias en las mediciones de resultados entre los GIFT y los grupos de FIV no fueron estadísticamente significativas.

La significancia fue solo alcanzada solo cuando GIFT/FIV fue comparada VS concepción espontánea. El modo de nacimiento y las complicaciones maternas son mostrados en la tabla 3

**Table 3** Mode of delivery and maternal complications by method of conception in twin pregnancies

	GIFT (n=13)	IVF (n=65)	Spontaneous (n=78)	p (OR; 95% CI)
Spontaneous vaginal delivery	1 (8%)	16 (25%)	27 (35%)	0.07
Vacuum or forceps extraction	3 (23%)	4 (6%)	8 (10%)	NS
Cesarean delivery	9 (69%)	45 (69%)	43 (55%)	0.07
Antenatal bleeding	1 (8%)	4 (6%)	0 (0%)	0.06
Gestational diabetes mellitus	2 (15%)	2 (3%)	3 (4%)	NS
Pregnancy-induced hypertension	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)	NS
Smoking	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)	NS
Preterm labor	6 (46%)	32 (49%)	28 (36%)	NS
Amnion infection syndrome	0 (0%)	4 (6%)	7 (9%)	NS

$p>0.05$ . Differences between the GIFT and IVF groups were not statistically significant

La tasa de cesárea fue más alta y viceversa en nacimientos vaginales espontáneos, menos comunes en TRA además este no fue estadísticamente significativo ( $p=0.07$ ). No hubo diferencia en la frecuencia de partos por vía vaginal operatorios. De igual forma para embarazos únicos. La hemorragia vaginal fue más frecuente entre el grupo de FIV/GIFT de gemelares, sin embargo, esta tendencia no alcanzó significancia ( $p=0.06$ ). No hay diferencias que hayan sido observadas para ocurrencia de diabetes mellitus gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, placenta previa, polihidramnios, oligohidramnios.

Los criterios de la condición neonatal al nacimiento fueron comparados entre la TRA y el grupo control. No hay diferencia observada para APGAR al minuto 1, 5 y 10 respectivamente ni del pH de la arteria umbilical. Sin embargo, una reducción significativa

de la media de peso al nacimiento que ocurrió en el grupo de TRA ( $P=0.01$ ). En contraposición a los embarazos únicos, la reproducción asistida tuvo un impacto significativo sobre el peso bajo a nacimiento en el análisis de regresión logística paso a paso ( $p=0.01$ ). La hipertensión inducida por el embarazo ( $p=0.06$ ) y diabetes gestacional ( $p=0.07$ ) no alcanzaron significancia. La admisión a la UCIN y la tasa de mortalidad perinatal reveló, que no hay diferencia significativa entre el grupo de TRA (terapia de reproducción asistida) y el grupo control. Después de controlar paridad, edad materna y edad gestacional, embarazos únicos, concebidos por GIFT/FIV están en riesgo obstétrico incrementado, sin embargo los resultados perinatales son comparables a pesar de un peso al nacimiento promedio más bajo. (3)

En este grupo de estudio VS la población general; gestaciones multifetales, 26 VS 2%; nacimiento pre término único o bajo peso al nacimiento, 8.7 y 6.4 VS 4.3 y 4 %, respectivamente; malformaciones congénitas no letales 2.6 VS 2.1 %; placenta previa, 2.8 VS 0.5 %.

La gestación multifetal permanece como la causa principal y como resultado perinatal adverso después de terapia de reproducción asistida. Los embarazos de terapia de reproducción asistida, únicos tienen un riesgo incrementado de parto pre término y bajo peso al nacimiento al término. La tasa de malformación congénita no está incrementada después de la terapia de reproducción asistida. El riesgo de placenta previa esta incrementado después de terapia de reproducción asistida. (4)

Las tasas de mortalidad y morbilidad son bajas, que están directamente relacionadas con fertilización in vitro. Las complicaciones son predominantemente debido a la estimulación hormonal, captura de ovocitos, e incluyen hiperestimulación ovárica, trombo embolismo, infección, sangrado transvaginal, torsión anexial, reacción alérgica, complicaciones anestésicas.

Si la fertilización in vitro es satisfactoria, las mujeres están en riesgo de morbilidad habitual relacionada al embarazo y mortalidad (preeclampsia, hemorragia, trombo embolismo, sepsis embolismo de líquido amniótico).

Un meta análisis en 2013 incluyó 8 estudios de cohorte ( $n=746,455$  participantes), no observaron asociaciones significativas entre el tratamiento con fertilización in vitro y todos los riesgos de cáncer (RR 0.99 IC 95 % IC 0.74-1.32) riesgo de cáncer de mama (RR 0.89 IC 95 % IC 0.79-1.01) o riesgo de cáncer cervical (RR 1.07 95 % IC 0.45-2.55).

**RIESGO DE CANCER DE OVARIO.** El uso de fármacos para infertilidad ha sido asociado con neoplasia ovárica, pero los expertos han concluido generalmente que la infertilidad, por la reducción del número de embarazos satisfactorios, es un factor de riesgo importante, para cáncer de ovario y que la infertilidad no incrementa de manera independiente el riesgo. La literatura disponible sobre el riesgo de cáncer de ovario asociado con fármacos para el tratamiento de infertilidad es tranquilizante pero no definitivo.

Es controversial si la fertilización in vitro incrementa el riesgo de malignidad para ovario como resultado de la inducción de ovulación o punciones repetidas de ovario para captura de ovocitos, pero los datos generalmente son tranquilizadores. El meta análisis reportado arriba reportó una asociación entre fertilización in vitro y el riesgo de cáncer de ovario (RR 1.59 95% IC 1.24 -2.03. Sin embargo, el riesgo incrementado que se estima no fue estadísticamente significativo en algún grupo de análisis (mujeres seguidas por más de 8 años, después de la exclusión de mujeres diagnosticadas dentro de un año de tratamiento de fertilización in vitro, y mujeres sub fértiles quienes no se realizaron fertilización in vitro, fueron usadas como grupo control. Una revisión en Cochrane de 11 estudios de casos y controles y 14 estudios de cohorte (n=182,972 mujeres) no encontró evidencia convincente de un incremento en el riesgo de tumores de ovario invasores con tratamiento farmacológico para fertilidad. Estudios de cohorte más largos son necesarios para determinar la influencia de factores confundidores, incluyendo la parcialidad en la detección, mujeres que se realizan fertilización in vitro y que llevan a cabo exámenes ultrasonográficos frecuentes.

El riesgo de tumor de ovario limítrofe puede estar incrementado. 2 estudios reportaron un riesgo incrementado de estos tumores en mujeres quienes se realizaron fertilización in vitro, comparados con mujeres diagnosticadas con sub fertilidad quienes no se realizaron fertilización in vitro. La influencia de factores confundidores necesita ser determinada, antes que la que se realice la relación causal.

**RIESGO DE CANCER DE MAMA.** No hay evidencia clara de que la Fertilización in vitro incremente el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las hormonas reproductivas parecen tener una relación con cáncer de mama; sin embargo, esta relación es complicada debido a múltiples factores de confusión.

**RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA.** Cuando las mujeres se embarazan después de fertilización in vitro, se ha observado que tiene un riesgo incrementado de trombo embolismo pulmonar y venoso durante la gestación, especialmente durante el primer trimestre, incluso en ausencia de diagnóstico de síndrome de hiperestimulación ovárica. En un estudio, el riesgo de embolismo pulmonar en el primer trimestre en mujeres después de fertilización in vitro VS en mujeres con embarazos espontáneos fue de 3 /10,000 VS 0.4/10,000 (HR 6.97, 95 % IC 2.21-21.96). Estos hallazgos no garantizan un cambio en la práctica actual; estos resultados necesitan ser confirmados en estudios de diseño cuidadoso y largos. En cuanto a los beneficios de la anticoagulación necesita realizarse un balance entre los riesgos asociados con esta precaución. Además el riesgo absoluto de un evento trombo embolico serio en el primer trimestre es bajo y puede ser lo suficientemente prudente como para que los pacientes sean conscientes de los síntomas de trombo embolismo e informar a su médico, si se presentan síntomas.

**EMBARAZO ESPONTÁNEO DESPUÉS DE FERTILIZACIÓN IN VITRO.** El embarazo espontáneo después de una fertilización in vitro satisfactoria o no satisfactoria no es raro, especialmente en mujeres con factores pronósticos buenos (jóvenes, duración

de la infertilidad corta, infertilidad no explicada). Cerca de un quinto de las parejas quienes se embarazan usando fertilización in vitro, tienen un embarazo concebido de manera espontánea subsecuentemente. En un estudio que fue conducido vía encuesta por correo electrónico, cerca de 1 cuarto de parejas sin nacimientos vivos después de fertilización in vitro, eventualmente tuvieron un embarazo concebido naturalmente. Entre las 37 parejas con menos de 5 años de infertilidad, un diagnóstico de infertilidad inexplicable, y con una compañera femenina menor de 35 años de edad, el 57 % logró el embarazo (95% IC 39-73) en un seguimiento promedio de 7 años, después de su último intento de fertilización in vitro (5).

#### COMPLICACIONES OBSTETRICAS Y PERINATALES EN FERTILIZACION IN VITRO VS EMBARAZOS CONCEBIDOS POR ICSI (INYECCION INTRACITOPLASMATICA DE ESPERMA) EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL. ESTUDIO PILOTO.

La mayoría de los embarazos después de fertilización in vitro (FIV), resultaron en embarazos saludables normales, un riesgo incrementado para un número de complicaciones neonatales y obstétricas, comparada con embarazos concebidos naturalmente, ha sido reportado, mientras que hay muchos estudios que comparan embarazos después de técnicas de reproducción asistida contra embarazos concebidos espontáneamente, pocos datos están disponibles y que además evalúen las diferencias entre fertilización in vitro y embarazos concebidos por ICSI (inyección intra citoplasmática de esperma). El objetivo de este estudio fue comparar, resultados perinatales adversos en los embarazos concebidos después de fertilización in vitro VS inyección intra citoplasmática de esperma.

334 mujeres quienes se embarazaron después de FIV o por ICSI, resultaron en un total de 530 niños referidos entre el 2003 y 2009, hacia el departamento de obstetricia y ginecología de la universidad medica de Vienna, en un centro de tercer nivel, y fueron incluidas en este estudio retrospectivo de cohorte. Evaluamos los parámetros maternos y fetales en ambos grupos (FIV e ICSI). Los resultados principales de este estudio fueron nacimiento pre término, necesidad de unidad de cuidados intensivos neonatales, malformaciones congénitas. Sin embargo, comparamos el curso del embarazo entre ambos grupos, y la ocurrencia de complicaciones que llevaron a internamiento materno durante el embarazo.

Hubo 80 niños concebidos vía ICSI y 450 niños concebidos vía FIV. La edad gestacional media fue significativamente más baja en el grupo de ICSI ( $p=0.001$ ). Después del ICSI el peso al nacimiento ( $p=0.008$ ) y el valor de APGAR promedio después de 1 y después de 10 minutos, fue más bajo comparado con el valor del grupo de FIV ( $p=0.016$  y  $p=0.047$ ) respectivamente. Más sin embargo. Los niños concebidos por ICSI tuvieron que ser hospitalizados más frecuentemente en la UCIN ( $p=0.004$ ). No hubo diferencia en los valores del pH de la arteria umbilical o en malformaciones congénitas mayores entre los 2 grupos. Las complicaciones en el embarazo (ruptura prematura de membranas, insuficiencia cervical, y amenaza de parto pre término y la

necesidad de hospitalización materna durante el embarazo) fueron encontradas significativamente más frecuentemente después de FIV ( $p=0.0016$  y  $p= 0.0095$ , respectivamente) comparado con el grupo ICSI.

Cuando se compara FIV VS embarazos concebidos por ICSI en un centro de tercer nivel, encontramos que el curso de la gestación es más complicada después de fertilización in vitro, mientras que el resultado fetal primario se ha visto mejor en este grupo, que posterior al tratamiento con ICSI.

La asociación entre embarazos de fertilización in vitro y ruptura prematura de membranas, amenaza de parto pre término e insuficiencia cervical podría ser vista como concordante con los resultados de estudios más pequeños que reportaron un incremento de riesgo de parto pre término en fertilización in vitro VS embarazos concebidos por inyección intra citoplasmática de esperma. La edad media gestacional en el tiempo del nacimiento, sin embargo, no difiere entre los 2 grupos de nuestro estudio, los cuales apoyan los datos de Bonduelle et al, quienes encontraron que no hay una desproporción en nacimiento pre término entre los embarazos después de 2 métodos mayores de terapia de reproducción asistida. Hubo diferencia entre los grupos respecto a la edad gestacional, peso al nacimiento fetal, y los niveles promedio de APGAR con niveles para todas las variables en el grupo de ICSI. Sin embargo, los niños de este grupo tuvieron que ser admitidos a la UCIN más frecuentemente. Una explicación plausible para este fenómeno, es la escasez, sin embargo se podrá especular, que la manipulación temprana de la célula huevo para ICSI podría tener un impacto negativo a largo plazo. Cuando analizamos la edad de los grupos, encontramos que el riesgo de parto pre término es más alto después del tratamiento con ICSI, pero el hecho de que esta observación no sea más profunda, es cuando se enfoca a embarazos únicos que conducen a la conclusión, que esto puede ser debido a las gestaciones múltiples dentro del grupo de ICSI. De notarse que el promedio de la edad gestacional fue significativamente más baja en el grupo de inyección intra citoplasmática comparado con el grupo de fertilización in vitro.

Respecto a malformaciones fetales, no hubo diferencia significativamente estadística entre los 2 grupos, lo cual concuerda con otros estudios. Wen y colaboradores recientemente realizaron un meta análisis que incluyó más de 124,000 embarazos por terapia de reproducción asistida y encontró que no hay diferencia en el riesgo de malformaciones entre los niños concebidos por fertilización in vitro y/o inyección intra citoplasmática de esperma, además los embarazos concebidos por terapia de reproducción asistida, generalmente tuvieron un riesgo incrementado para defectos al nacimientos, comparados con embarazos concebidos naturalmente (OR 1.37).

En nuestro grupo de ICSI, hubo un caso de malformación cardíaca 2 casos de malformación facial, y en el grupo de FIV, 2 casos de malformación cardíaca, un caso de malformación facial, y un caso de onfalocele combinado con malformación de las extremidades. (6)

En un estudio observacional, retrospectivo, con el objetivo de evaluar los efectos de la edad materna en los resultados de fertilización in vitro y transferencia embrionaria. Fueron incluidos 11830 ciclos de Fertilización in vitro y transferencia embrionaria de 10268 mujeres, 4 grupos de edad materna diferentes fueron comparados. Los grupos fueron 21-30 años de edad (4249 ciclos), 31-35 años (4424 ciclos), 36-40 años (2429 ciclos) y mayores de 40 años (428 ciclos).

Las tasas de embarazo bioquímico y clínico fueron significativamente más bajas ( $p < 0.01$ ), mientras que la media para el número de captura de ovocitos fue significativamente más baja ( $p < 0.01$ ) en los grupos de edad materna más avanzada, que en aquellas con grupos de edad más bajos. La tasa de embarazo bioquímico y la tasa de embarazo fue significativamente más baja ( $p < 0.01$ ), mientras que la tasa de aborto fue significativamente más alta ( $p < 0.01$ ) en los grupos de edad materna avanzada, que en aquellos grupos de edad más bajos. No hubo diferencia encontrada en la tasa de 2 cigotos pro nucleares ni en la tasa de embriones de buena calidad entre los diferentes grupos. La tasa de defectos al nacimiento también es comparable en los recién nacidos en los diferentes grupos. En el grupo con pacientes de edad superior a los 40 años, la tasa de embarazos fue del 26.87 %, la tasa de embarazos clínicos fue de 19.39 %, mientras que la tasa de aborto después de embarazo clínico fue de 36.14 %.

En conclusión, las pacientes con edad materna más avanzada tuvieron peores resultados en la fertilización in vitro. En mujeres con edad fértil, entre 20 y 30 años, tienen mejores resultados en la fertilización in vitro. Pacientes de más de 40 años tienen pobres resultados de fertilización in vitro y una tasa de aborto más elevada, lo cual sugirió la necesidad del diagnóstico genético pre implantatorio. (7)

Presentamos un caso de embarazo triamniótico monocorial que se desarrolló después de la transferencia de embriones seguida a la fertilización in vitro. Después de una hiperestimulación ovárica controlada, y recaptura transvaginal de ovocitos en la 22 metafase II, la fertilización fue alcanzada con la inyección intra citoplasmática de esperma (ICSI). La eclosión asistida del embrión fue llevada a cabo, y 2 embriones fueron transferidos al útero. Un blastocisto no transferido fue criopreservado. Dentro de los resultados obtenidos 14 días posteriores a la transferencia, los niveles de hCG fueron de 423 mIU/ml y el USG transvaginal reveló un saco gestacional intrauterino único con 3 compartimentos de separación por amnios. Los 3 focos cardíacos fueron detectados y el diagnóstico fue revisado para un embarazo triple monocorial triamniótico. El manejo prenatal incluyó colocación de cerclaje a la semana 19 e ingreso al hospital a las 28 semanas, debido a preeclampsia leve. 3 pacientes femeninas viables, fueron obtenidas por vía cesárea a las 30.5 semanas de gestación.

La incidencia de embarazos triples en humano es de aproximadamente 1:6400 y tales embarazos son clasificados como de alto riesgo por razones descritas en este reporte. Diseñamos también una estrategia de manejo para optimizar los resultados. Los

papeles de la FIV, ICSI, y la eclosión embrionaria asistida, y las condiciones de cultivo de laboratorio asociadas sobre el desarrollo de embarazos monocigóticos/monocoriales aún son controversiales. Como demostramos aquí incluso, cuando la transferencia de 2 embriones es empleada después de una fertilización in vitro, la probabilidad estadística de una gestación múltiple monocigótica no puede ser reducida a cero. Alentamos a la discusión de esta posibilidad, durante el consentimiento informado para tecnologías de reproducción asistida. (8)

Además las microinyecciones de espermias, no incrementan la incidencia de embriones con anomalías cromosómicas; es bien sabido que la frecuencia de anomalías es alta en embriones pre implantados, y que la mayoría de los embriones anormales, se pierden antes de que el embarazo sea reconocido clínicamente. Durante el procedimiento de ICSI los ovocitos son expuestos a hialuronidasa, luz intensa, y fluctuaciones en la temperatura, y son objeto a la creación de una brecha artificial en la zona pellucida y el oolema, lo cual incrementa el riesgo de toxinas y debridadas de introducción dentro del espacio previtelino y el ooplasma. Todos estos factores pueden afectar el resultado final de embarazos provenientes de ICSI.

Al mismo tiempo, el estudio presente, que indica si todas estas barreras son sobrepasadas satisfactoriamente, en ICSI, los embarazos están asociados con una tasa de aborto clínico más baja significativamente que en embarazos de fertilización in vitro (11% VS 24 %  $p < 0.05$ ). Estos hallazgos probablemente pueden ser atribuidos a la edad más joven del grupo de ICSI, y especialmente a la escasez de otros cofactores de infertilidad (tales como las malformaciones uterinas, procedimientos operatorios previos, que involucraron dilatación cervical y una historia de infección pélvica) en la vasta mayoría de ellos. Previamente se demostró que los embriones de fertilización in vitro, son caracterizados por el marcador morfológico más alto que los embriones de ICSI, que conducen a embarazos clínicos más altos y tasa de aborto preclínico más bajo (químicos). Sugerimos que estos resultados podrían ser explicados por la alta incidencia de embriones anormales, más que por el resultado de la "fertilización forzada" en la naturaleza del procedimiento ICSI.

De igual manera, las tasas de aborto fueron reportadas por Palermo, Govaerts, y colaboradores (11% en ICSI y 15 % en FIV) tanto como por Coulam y colaboradores (18 % y 21 % respectivamente) Govaerts y colaboradores también denotaron un peso al nacimiento promedio más elevado significativamente (2488 VS 2281) y edad gestacional al nacimiento (36.5 VS 35.5 semanas respectivamente), en los embarazos gemelares en el grupo de ICSI, mientras que no encontraron tal diferencia. Estas discrepancias pueden implicar que las poblaciones de infertilidad difieren en los diferentes países y estudios de cohorte (o meta análisis) son necesarios para responder estas interrogantes. En conclusión de acuerdo a nuestros hallazgos, embarazos derivados de inyección intra citoplasmática de espermia son caracterizados por una tasa de aborto más baja que los embarazos de derivados de fertilización in vitro.

Estos hallazgos probablemente están relacionados principalmente a la escasez de otros problemas de infertilidad en la mayoría de estas mujeres. (9)

El objetivo de este estudio de tipo observacional y retrospectivo, fue determinar si la biopsia del trofoectodermo, nitrificación, hibridación genómica y transferencia de embriones euploides descongelados pueden reducir las gestaciones múltiples y el rendimiento de altos embarazos y bajas tasas de pérdidas. Encontramos que la transferencia de embriones euploides descongelados y únicos resultó en una tasa de embarazos más alta, baja tasa de gestaciones múltiples y de tasas de abortos. A pesar de la edad materna la transferencia de estos embriones a las pacientes y la transferencia de 2 o más embriones, la tasa de implantación para la transferencia de embriones euploides descongelados y únicos ofrece un mejoría a la fertilización in vitro, los riesgos son más bajos y no compromete la tasa de embarazos. (10)

El embarazo gemelar está asociado con un riesgo perinatal y obstétrico incrementado. Hay conflicto en los reportes sobre si la concepción asistida (TRA) incrementa estos riesgos. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados perinatales y obstétricos de embarazos gemelares de acuerdo al modo de concepción. Es un estudio retrospectivo de todos los embarazos bicoriales biamnióticos, gemelares (n=539) nacidos en el Hospital de Maternidad Universitario Cork, en Irlanda entre 2009 y el 2012, se dividieron de acuerdo a la concepción espontánea (SC) y concepción por terapia de reproducción asistida, específicamente por FIV e ICSI.

El grupo de concebidos por terapia de reproducción asistida, tuvo en promedio 4 años de edad ( $36.8 \pm 4.23$  VS  $32.3 \pm 4.93$  años) y más frecuentemente fueron nulíparas (73.7 % n=126 VS 36.1 n=133) respecto a su contraparte, los concebidos de manera espontánea ( $p < 0.001$ ). No hubo diferencia significativa en las complicaciones maternas antenatales. Los gemelares por terapia de reproducción asistida estuvieron en una probabilidad 2 veces mayor de nacimiento por cesárea (CS) (OR 2.35; 95 % IC 1.76-3.14). No hubo diferencia significativa en las tasas de nacimiento pre término o admisión a la UCIN, de acuerdo al modo de concepción. Los concebidos por terapia de reproducción asistida, tuvieron 2 veces más la probabilidad de culminación del embarazo pre término (32-33) (OR 1.98, 95 % IC 1.21-3.23) y tuvieron probabilidad mayor de síndrome de dificultad respiratoria e hipoglucemia neonatal.

El embarazo gemelar, independientemente el modo de concepción, conlleva un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad para ambos la madre y los hijos y por lo tanto las parejas deberían ser asesorados respecto al riesgo incrementado de embarazo gemelar iatrógeno, asociado con una doble transferencia embrionaria. Sin embargo para aquellas que conciben gemelares, pueden ser notificadas que la concepción asistida conlleva una desventaja no significativa sobre los embarazos gemelares concebidos naturalmente. (11)

En este estudio el objetivo fue comparar los resultados en mujeres quienes se realizaron 2 fertilizaciones in vitro con embarazos únicos y mujeres quienes se

realizaron una sola fertilización in vitro con embarazo gemelar. El concepto de una transferencia embrionaria única, en fertilización in vitro ha reducido los riesgos de: complicaciones maternas y neonatales, pero aún hay discusión de los embarazos gemelares son deseados o no como resultado de fertilización in vitro. Este es un estudio de registro. Las principales mediciones fueron; resultados neonatales y maternos incluyendo morbilidad neonatal severa.

Dentro de los resultados el nacimiento pre término, y nacimiento muy pre término, bajo peso al nacimiento y muy bajo peso al nacimiento, y pequeños para la edad gestación, estuvieron incrementados dramáticamente para gemelares de fertilización vitro comparados con los de dos fertilizaciones en embarazos únicos con la misma madre, la OR ajustado de 4 a 16. Tasas más altas significativas de complicaciones respiratorias, sepsis, y de hiperbilirrubinemia, fueron detectadas entre los gemelares con fertilización in vitro. Las tasas más altas significativamente de preeclampsia, ruptura prematura de membranas y operación cesárea fueron observadas en fertilización in vitro de embarazos gemelares.

Los resultados maternos y neonatales fueron dramáticamente mejores para mujeres quienes se realizaron 2 fertilizaciones in vitro de embarazos únicos, comparados con aquellos gemelares de una fertilización in vitro después de una doble transferencia embrionaria. Estos resultados apoyan que la transferencia de un embrión único minimiza los riesgos asociados con los embarazos gemelares. (12)

En otras revisiones tempranas han sugerido que los embarazos de FIV e ICSI están asociados con riesgos más altos. Sin embargo, ha habido avances recientes en la manera en que la FIV y la ICSI se ha hecho, que conducen a una controversia de que si FIV /ICSI en únicos estén asociados con riesgo perinatal más alto. El objetivo de esta revisión sistemática fue dar una actualización de la comparación de resultados perinatales y obstétricos de nacidos de embarazos únicos posterior al FIV/ICSI y compararlos con aquellos de concepciones espontáneas.

Investigaciones extensas fueron realizadas por los 2 autores. El protocolo estuvo en acuerdo. La guía PRISMA fue seguida. Los datos fueron extraídos en 2 tablas. La tasa de riesgo y la diferencia fue calculada en datos ajustados usando Rev Man 5.1. La evaluación de la calidad de estudios fue llevada a cabo usando un programa de habilidades críticas. La sensibilidad fue llevada a cabo, cuando la heterogeneidad fue alta >50 %. Hubo 20 estudios de cohorte y 10 cohortes no apareados incluidos en esta revisión. Los embarazos únicos producto de FIV/ICSI estuvieron asociados con riesgos más elevados de hemorragia anteparto (2.49 2.30-2.69) anomalías congénitas ( 1.67, 1.33- 2.09) trastornos hipertensivos del embarazo (1.49 1.39-1.59) ruptura prematura de membranas (1.16, 1.07-1.26) operación cesárea (1.56, 1.51-1.60), bajo peso al nacimiento (1.65, 1.56-1.75) mortalidad perinatal (1.87, 1.48-2.37), parto pre término (1.54, 1.47-1.62), diabetes gestacional (1.48, 1.33-1.66), inducción de trabajo de parto (1.18, 1.10-1.28) y pequeño para la edad gestacional (1.39, 1.27-1.53). Embarazos

únicos después de FIV/ICSI están asociados con riesgos más elevados y complicaciones perinatales y obstétricas cuando se compararon con embarazos espontáneos. Investigación ulterior es necesaria para determinar cuál aspecto de tecnología de reproducción asistida posee mayor riesgo y como este riesgo puede ser minimizado. (13).

Los embarazos después de FIV tienen un resultado perinatal cuando fueron comparados con embarazos únicos en la población, este estudio investiga las características maternas y las variables relacionadas con el tratamiento de FIV, y una influencia posible en los resultados obstétricos. Los datos fueron recolectados de los FIV en las clínicas suizas, incluyeron todos los embarazos de FIV, únicos después de un tratamiento en fresco de ciclos de sus propios ovocitos durante el 2002-2006 fueron incluidos (n=8941) y un corte relacionado con el registro de nacimientos médicos Suizos. 4 resultados mayores fueron investigados: nacimiento muy pre término (menor de 32 semanas) pequeño para edad gestacional (SGA), placenta previa y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera. Las características maternas (edad, paridad, índice de masa corporal, tabaquismo y años de infertilidad) y variables relacionadas con el tratamiento (número de ovocitos capturados número de embriones, días de cultivo, número de embriones criopreservados y transferidos, gemelo evanescente) fueron investigados para una asociación independiente con los 4 resultados seleccionados. OR ajustado fue calculado por regresión logística. Primiparidad, tabaquismo, IMC y gemelo evanescente estuvieron asociados con un riesgo incrementado de muy pre término al nacimiento. La edad materna, primiparidad, el tabaquismo, IMC y los años de infertilidad estuvieron asociados con un riesgo incrementado de pequeño para la edad gestacional. La edad materna y la transferencia en blastocisto estuvieron asociados con un riesgo incrementado, y primiparidad con un riesgo disminuido, de placenta previa. El tabaquismo estuvo asociado significativamente con desprendimiento placentario.

En embarazos de fetos únicos nacidos después de una FIV en fresco, ciertas características maternas y el número de embriones transferidos, cuando estuvo un feto evanescente afectaron los resultados obstétricos negativamente. Una tasa de placenta previa incrementada, fue observada después de la transferencia del blastocisto. Los resultados apoyan el uso de una transferencia única de embrión e indican que los factores de estilo de vida son importantes, para el resultado obstétrico. (14)

Hemos observados unos hallazgos inconsistentes de varios estudios de resultados de embarazos en gemelares obtenidos por terapia de reproducción asistida y embarazo espontáneo. En la mayoría de los estudios, no ha sido determinada la corionicidad, como un factor confundidor para predecir resultados perinatales de embarazos gemelares. El propósito de este estudio fue comparar los resultados obstétricos y perinatales solo de embarazos gemelares bicoriales, de acuerdo a los métodos de concepción, fertilización in vitro y espontáneo. Los pares de gemelos con bicorionicidad reportados desde 1995, y el 2008 fueron investigados y los dividimos en 2 grupos respecto a la complicaciones

obstétricas, las cuales incluyeron nacimiento pre término, trabajo de parto pre término, ruptura prematura de membranas pre término, preeclampsia, placenta previa, y desprendimiento prematuro de placenta.

No fue observada diferencia en los 2 grupos en cuanto a resultados perinatales como: bajo peso al nacimiento, muy bajo peso al nacimiento, pequeño para la edad gestacional, APGAR menor de 7 a los 5 minutos, discordancia en los pesos al nacimiento, anomalías congénitas y mortalidad. Sin embargo, los gemelos concebidos después de Fertilización in vitro estuvieron en menor probabilidad de ser admitidos la unidad de cuidados intensivos neonatales que aquellos concebidos espontáneamente, (OR ajustado 0.48 IC 95 % de 0.261-0.910. En los casos de gemelares bicoriales, la fertilización in vitro, puede no estar asociada con resultados obstétricos perinatales y obstétricos adversos comparados con la concepción espontánea. (15)

Analizar el curso de embarazos gemelares, nacimientos de resultados neonatales y nacimientos después de fertilización in vitro y compararlos con gemelares espontáneos. El material estudiado consistió en 131 mujeres en embarazos gemelares: 43 pacientes con FIV y 83 con gemelar espontáneo, nacidos en el departamento de ginecología de la Universidad de Warsaw, en los años 2005-2009. Las complicaciones en el embarazo, especialmente el aborto inminente y nacimiento pre término inminente, fueron significativamente más frecuentes en los diagnosticados por fertilización in vitro, VS espontáneos. La tasa de nacimiento pre término fue similar en ambos grupos. La vasta mayoría de los embarazos analizados fueron interrumpidos por cesárea. La indicación dominante fue otra a la presentación cefálica de uno o de los 2 gemelos. Sin tener en cuenta el grupo, todos los casos de mortalidad neonatal fueron un resultado de sepsis y de prematuridad extrema. La estancia en hospitalización y el período de tratamiento dependió de la prematuridad la mayoría. Y también depende del método de concepción. La fertilización in vitro, estuvo a favor de un tratamiento más corto en el tiempo. El método de concepción parece no tener un impacto negativo en el curso del embarazo, riesgo de nacimiento pre término, y resultados obstétricos. Las complicaciones neonatales de fertilización in vitro y de embarazos gemelares espontáneos son resultado mayormente por la prematuridad. (16)

El objetivo fue investigar los resultados obstétricos en embarazos únicos concebidos por fertilización in vitro en mujeres nulíparas de 35 años de edad comparados con sus contrapartes más jóvenes. Las mujeres nulíparas de 35 años de edad que concibieron por fertilización in vitro (N=89), fueron comparadas con mujeres nulíparas de 34 años y más jóvenes. La incidencia de hipertensión inducida por el embarazo en el grupo de más jóvenes fue significativamente más alta que en el grupo anterior (13 VS 3.4 p =0.043). No hubo diferencias medibles en otros resultados obstétricos, tales como anormalidades de la placenta, nacimiento prematuro o asfixia neonatal entre los 2 grupos. El resultado actual sugiere que las complicaciones obstétricas en los embarazos concebidos por fertilización in vitro son atribuidas a los mecanismos distintos que dependen de la edad materna. (17).

La investigación sugiere que los nacimientos únicos después de fertilización asistida están asociados con resultados adversos. Sin embargo estos resultados podrían estar confundidos por factores que afectan tanto la fertilidad como los resultados en el embarazo. Por lo tanto comparamos los resultados en mujeres en quienes tuvieron embarazos únicos concebidos espontáneamente y después de fertilización asistida.

En un población basada en un estudio de cohorte, evaluamos diferencias en el peso al nacimiento, edad gestacional, OR de bebés pequeños para la edad gestacional, nacimientos prematuros, muertes perinatales en embarazos únicos (gestación  $\geq$  22 SDG o peso al nacimiento  $\geq$  500 gr ) nacidos de 2546 mujeres Noruegas (>20 años) quienes concibieron al menos un niño espontáneamente y otro después de fertilización asistida entre 1 200 922 nacimientos después de la concepción espontánea y 8229 después de fertilización asistida. Toda la población de estudio, concepciones por fertilización estuvieron asociadas con un peso al nacimiento más bajo promedio con una diferencia de 25 gramos IC 95 IC 14 a 35 duración más corta de la gestación (2.0 días , 1.6 a 2.3 ) y riesgo incrementado de pequeño para la edad gestacional ( OR 1.26- 1.10 a 1.44 ) y muerte perinatal (1.31, 1.05 a 1.65) que aquellos de embarazos espontáneos. Las comparaciones de relaciones entre hermanos , de las concepciones espontáneas VS fertilización asistida mostraron una diferencia de solo 9 gramos en el peso al nacimiento de 0.6 días (0.5 a 1.7 ) en la edad gestacional. Para fertilización asistida VS concepción asistida en comparaciones para la relación entre hermanos, el OR para pequeño para la edad gestacional , nacimiento pre término no difirió entre infantes de mujeres quienes concibieron ambos de manera espontánea, y después de fertilización.

Los resultados adversos, de la fertilización asistida que notamos, comparada con aquella de la población general podrían ser atribuibles a los factores que conducen a la infertilidad, más que a los factores relacionados a la tecnología reproductiva (18) .

La información de los resultados de tratamiento de TRA en Irlanda no está disponible para los practicantes de Irlanda. La tasa de embarazo clínico por embrión transferido fue de 31.7 % para fertilización in vitro 29.6 % para ICSI. La proporción de embarazo único, gemelar o nacimiento triple para FIV e ICSI combinados fue de 75 % , 23.35 % y 1.64 % respectivamente. La tasa de hiperestimulación ovárica fue de 0.8 %. TRA en Irlanda es segura, efectiva y responsable. (19)

El incremento en el número de embarazos de fertilización in vitro, combinado con una advertencia incrementada de Diabetes Mellitus Gestacional relacionada con morbilidad y llama a la investigación sobre las posibles diferencias en los resultados entre fertilización in vitro y embarazos complicados con diabetes mellitus gestacional (DMG) sin FIV. El objetivo de este estudio fue comparar los embarazos afectados con DMG ,ambos resultados de fertilización in vitro y concebidos sin intervención médica con respecto a los datos maternos, biometría fetal y resultados neonatales.

Usamos las bases de datos de los clínicos retrospectivamente, identificamos 36 mujeres quienes tuvieron fertilización in vitro, satisfactoria y desarrollaron Diabetes Mellitus

Gestacional durante el curso de su embarazo único (grupo de FIV) y de 137 mujeres sin FIV con DMG (grupo sin FIV). Fueron apareados de acuerdo a la edad, índice de masa corporal y ninguno tuvo la historia de Diabetes Mellitus antes de sus embarazos. Comparamos las características maternas, curso del embarazo y resultado neonatal.

La ganancia de peso hasta el diagnóstico de DMG (Diabetes Mellitus Gestacional) en ambos sin FIV y grupos de FIV de mujeres que no tuvieron diferencias significativas ( $9.8 \text{ A} \pm 4.37$  vs  $10.0 \pm 4.8 \text{ kg}$   $p = 0.8$  respectivamente) con un tiempo similar en la cual fue valorado por el especialista de DMG ( $29 \text{ a} \pm 4.0$  vs  $28 \text{ a} \pm 4.5$  semanas  $p = 0.42$ ). Cuando analizamos el primer trimestre los niveles de glucosa en ayuno encontramos que esta no estaba significativamente más alta en el grupo de fertilización in vitro ( $89 \text{ a} \pm 16.2$  VS  $83 \text{ A} \pm 11.3 \text{ mg/dl}$ ,  $p = 0.04$ ). En segundo trimestre los resultados de la curva de tolerancia la glucosa oral (OGTT) y los niveles de glucosa durante el tratamiento de DMG no difirieron entre los grupos. No hubo cambios que estuvieron presentes en las variables neonatales y fetales: en el tercer trimestre la circunferencia abdominal, su percentil y el peso al nacimiento neonatal ( $3200 \pm 400 \text{ g}$   $p = 0.22$ ).

La Diabetes Mellitus gestacional entre las mujeres después de fertilización in vitro, es caracterizada por niveles de glucosa en ayuno en primer trimestre más elevados. La intervención diagnóstica temprana en embarazos de FIV es especialmente necesaria. (20)

El objetivo de este estudio fue comparar la incidencia de diabetes mellitus gestacional entre los embarazos concebidos espontáneamente y los embarazos concebidos después de tecnología de reproducción asistida (TRA). Este es un estudio de corte seccional, se evaluaron los expedientes médicos de 215 pacientes en quienes fueron concebidas de manera espontánea, y 145 mujeres quienes fueron concebidas después de TRA desde septiembre del 2011 a octubre del 2012. Los criterios de exclusión fueron: síndrome de ovario poli quístico, edad materna más de 40 años, historia familiar de diabetes en familiares de primer grado, diabetes previa a la gestación. Intolerancia la glucosa tratada con agentes hipoglucemiantes (por ejemplo: metformina) historia de Diabetes Mellitus gestacional, historia de óbitos, perdida recurrente de la gestación, historia de hijos con peso al nacimiento mayor de 4 kg (macrosomia) paridad mayor de 3, síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congénita e hipotiroidismo. Para un a mejor comparación la incidencia de DMG, en el grupo de terapia de reproducción asistida fue subdividido en; (i) un grupo de fertilización in vitro/inyección intracitoplasmática de esperma (IVF/ICSI) ( $n = 95$ ) y (ii) un grupo de inseminación intrauterina (IIU) ( $n = 50$ ). El diagnóstico de DMG fue basado en los criterios de la American Diabetes Association.

La incidencia de DMG fue significativamente más elevada en los grupos de FIV/ICSI y de inseminación intrauterina (43 % Y 26 % respectivamente) comparados con los del grupo de embarazos espontáneos (10 %). La edad, el índice de masa corporal y la ganancia de peso en el embarazo fueron similares entre las mujeres con DMG en los 3 grupos. Adicionalmente, la incidencia de hipertensión inducida por el embarazo fue

significativamente más elevada en el grupo de FIV/ICSI (21 %) comparada con la del grupo de embarazo espontáneo (7%). El análisis de regresión logística demostró 4 factores de riesgo fuertes para DMG: la edad, el índice de masa corporal, la modalidad de TRA y el uso de progesterona durante la gestación. Este estudio indicó que el riesgo de DMG es 2 veces más alto en mujeres con embarazos únicos concebidos después de TRA comparados con mujeres quienes concibieron espontáneamente. En adición, el uso de progesterona fue encontrado como un factor de riesgo importante para DMG. (21)

PALABRAS CLAVE: TRA (Terapia de reproducción asistida); TE (Transferencia embrionaria); FIV (Fertilización in vitro); ICSI (Inyección intracitoplasmática de espermatozoides); DMG (Diabetes Mellitus Gestacional).

## JUSTIFICACION

Conocer cuáles son los resultados perinatales adversos en el grupo de casos (embarazos que provienen de FIVTE ) respecto a los controles (embarazos espontáneos), debido a que actualmente se notifica en la bibliografía que los resultados adversos durante la gestación tienden a ser menores, con la mejoría de las técnicas de reproducción asistida, o que no presentan significancia estadística para ciertas variables, sin embargo los diseños de estudios de investigación reportados son criticados ya que no son largos ni tiene un fuerte valor estadístico. Considero relevante este estudio porque incluye 2 grupos a investigar (casos y controles).

Dar un panorama actual sobre los resultados perinatales, que el médico materno fetal, se enfrenta en la práctica profesional actual; debido a que la tasa de infertilidad en las parejas se encuentran directamente proporcional respecto a la edad a la que buscan la gestación las parejas en nuestro ámbito actual y las conduce a la búsqueda de técnicas de reproducción asistida.

Dar a conocer variables que en otros estudios no se han planteado, y actualización en resultados perinatales y contrastarlas con un grupo control.

## HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA: Resultados adversos perinatales no tienen relación con la fertilización in vitro ni transferencia embrionaria.

HIPOTESIS ALTERNA. Los resultados perinatales adversos tienen relación con la fertilización in vitro y transferencia embrionaria

## OBJETIVO GENERAL

Conocer cuáles son los resultados perinatales adversos de los embarazos concebidos por fertilización in vitro y transferencia embrionaria (casos), comparada con los concebidos de manera espontánea (controles).

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el hipotiroidismo en ambos grupos.
- Determinar hipertensión durante la gestación a en ambos grupos.
- Determinar si se presentó o no hemorragia en grupo de casos y en los controles.
- Determinar cuál fue la edad promedio en ambos grupos de estudio.
- Determinar cuál es la paridad de ambos grupos promedio.
- Cual fue la vía de resolución del embarazo en ambos grupos.
- Determinar si se presentó diabetes gestacional en ambos grupos de estudio (casos y controles)
- Cuáles fueron los hallazgos en las gasometrías en el grupo de casos y en el grupo de controles
- Determinar resultados fetales (aborto, óbito, bajo peso al nacimiento) en ambos grupos de estudio.
- Determinar el APGAR en ambos grupos de estudio.
- Determinar de los grupos de estudio el ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales

## DISEÑO

Estudio retrospectivo, de casos y controles. Se consideran como casos; embarazos concebidos por fertilización in vitro y transferencia embrionaria. Se consideraron como controles: embarazos que son espontáneos (no son productos de fertilización in vitro ni transferencia embrionaria).

Se realiza cálculo de la muestra: 31 para casos, 31 para controles Poder estadístico 0.80 con un nivel de seguridad 0.95. OR 0.8-1.2.

Se obtendrán resultados para cada una de las variables en ambos grupos de estudio, los datos fueron recolectados en un formato diseñado en el mes de noviembre del 2014 al marzo del 2014 y se usó hoja de cálculo electrónica en formato de Excel a través de tablas con cada una de las variables en estudio de ambos grupos.

Se obtendrán resultados para cada una de las variables en ambos grupos de estudio, y se realizará comparación entre cada una de las variables con programa estadístico IBM SPSS STATISTICS 22.

## DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACION.

Curva de tolerancia a la glucosa: con 75 gramos de glucosa anhidra y se determinaran 3 valores en ayuno : 92 mg/dl, 1 hora 180 y 2 horas :153 considerando positivo para diabetes mellitus gestacional, aquellas que presenten 1 valor alterado.

Hipotiroidismo subclínico: TSH aumentada de acuerdo al trimestre de la gestación y la fracción libre de la hormona T4 normal

Hemorragia obstétrica: Durante el parto presente un sangrado: mayor o igual de 500 ml y por vía cesárea 1000 ml o más.

Se obtendrá de los expedientes clínicos información acerca del resultado para el embarazo si fue aborto, si hubo óbito o embarazo gemelar, la vía de culminación de la gestación al término: parto o cesárea.

Se valorada de los hijos de ambos grupos de estudios cuales ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales, cuales presentaron asfixia perinatal (definida abajo, en variables),

Se obtendrá el resultado de los pesos de los productos en ambos grupos de estudio.

## DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL

Embarazos concebidos de manera espontánea en un período comprendido de enero 2010 a enero del 2014.

Con cálculo de n de acuerdo a fórmula para población finita.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres que hayan logrado el embarazo a través por Técnica de reproducción asistida (fertilización in vitro, transferencia embrionaria).

Mujeres que hayan logrado embarazo de manera espontánea.

Mujeres que cuenten con resultados de laboratorio para las variables en estudio.

Pacientes de en el rango de edad de 12 a 45 años.

Pacientes derechohabientes del centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Pacientes que lleven Control prenatal regular en este Centro Médico Nacional.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres fuera del rango de edad arriba mencionado.

Resultados de laboratorio incompletos.

Mujeres con control prenatal irregular.

Pacientes no derechohabientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre “

Pacientes en las cuales se notifique en el expediente que solicitaron alta voluntaria previo al a resolución de su embarazo.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no cumplan con resultados para cada variable en estudio.

Perdida del expediente en archivo general.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Variable	Definición	Categoría	Unidad de medida
<b>MATERNAS</b>			
Diabetes gestacional	1 valor alterado con curva de tolerancia a la glucosa realizada entre la semana 24-28 de gestación con 75 gramos de glucosa anhidra	Cuantitativa, continua	mg/dl
Hipotiroidismo subclínico	TSH aumentada de acuerdo al trimestre de la gestación T4 libre normal.	Cuantitativa, continua	UI
Hipertensión durante el embarazo	Presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHG posterior a la semana 20	Cuantitativa	mmHg
Hemorragia materna	Parto: 500 ml o más Cesárea: mayor de 1000 ml	cuantitativa	Mililitros
Vía de parto	Parto :1 Cesarea:2	Cuantitativa	Número
<b>FETALES</b>			
Óbito	Si : 1 No: 2	Cuantitativa	Número
Aborto	Si : 1 No: 2	Cuantitativa	Número
Ingreso a UCIN	Si : 1 No: 2	Cuantitativa	Número
Hallazgos en gasometrías	pH Déficit de base	Cuantitativa	Número
APGAR a los 5 minutos	Evaluación de los 5 parámetros utilizados en la escala APGAR	Cuantitativa	Números
Asfixia perinatal	Si : 1 No: 2 pH Menor o igual a 7.0 Déficit de base mayor o igual a -12 mml/L Datos de encefalopatía hipoxico isquémica	Cuantitativa	mmol/L
Bajo peso al nacimiento	Si : 1 No: 2 Peso menor de 2500 gramos	Cuantitativa	Gramos
Restricción del crecimiento intrauterino	Peso fetal menor de percentil 3 O menor al percentil 10 con alteraciones en la flujometría	Cuantitativa	Número

## SELECCIÓN DE FUENTES, METODOS Y TECNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACION.

Se obtendrá la información a través de la revisión de hojas de certificados de nacimientos y hojas de neonatología para valorar APGAR.

Se obtendrán datos del expediente electrónico y físico del hospital Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para cada variable.

## CONSIDERACIONES ETICAS

No se consideran tenga implicación ética debido a que se trata de un estudio con diseño retrospectivo, y no amerita desarrollo de consentimiento informado ya que no requiere la participación de sujeto en estudio, los datos vertidos en este protocolo serán confidenciales.

Sin embargo a toda paciente que ingresa a nuestro servicio se le otorga un consentimiento de información general en donde se notifica que será sometida, a toma de muestras de laboratorios a través de punción de la vena , realizar ecografía y que estas pueden ser vía vaginal o abdominal.

## CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No implica consideraciones de bioseguridad debido a que la toma de datos se realizará a través de los expedientes del archivo.

## PROGRAMA DE TRABAJO

OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
	Solicitar expedientes de 4 años a la fecha	Recolección de datos	Recolección de datos	Análisis y organización de la información	Realizar las conclusiones	Discusión	Discusión	Termino de la investigación	Inscripción de proyecto ante la UNAM
Completar el protocolo de investigación	Búsqueda de información respecto a cada variable de estudio			Procesamiento Estadístico de la información	Inicio de la discusión de resultados obtenidos VS a los obtenidos en la literatura universal	Discusión analítica			
Enviar protocolo a comités respectivos para aprobación				Obtención de resultados					

## RECURSOS HUMANOS

Dra. Verónica Del Moral Estrada

Médico Adscrito del Servicio de Medicina Materno Fetal del C.M.N. 20 de Noviembre.

Se encargará asesorar cada actividad en el desarrollo del presente trabajo y del análisis e interpretación de resultados obtenidos.

Henóc Vivero Orozco

Médico Residente del Servicio de Medicina Materno Fetal del C.M.N. 20 de Noviembre.

Realizará la recolección de los datos, interpretara, analizará los resultados y elaborará el informe final bajo la asesoría de los investigadores responsable y asociado.

## RECURSOS MATERIALES

Expedientes clínicos.

Expediente electrónico.

Hoja de recolección de información.

Office 2010 (Exel , Word).

Programa estadístico SPSS.

## RECURSOS FINANCIEROS

No amerita recursos financieros debido al diseño de estudios retrospectivo observacional comparativo, analítico.

## DIFUSION

Se llevará a cabo mediante la tesis profesional.

## RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 31 casos (cuyas edades van de 26 a 49 años con  $36.74 \pm 4.75$  años) y 31 controles (cuyas edades van de 22 a 39 años con  $29.87 \pm 4.73$  años)

La diabetes está presente en el 19.35% de los Casos y los Controles.

El hipotiroidismo está presente en el 41.9% de los Casos y en el 29% de los Controles

La hemorragia está presente en el 3.2% de los Casos y los Controles

La hipertensión está presente en el 32.2% de los Casos y en el 0% de los Controles

La Asfixia está presente en el 0% de los Casos y en el 6.4% de los Controles

La RCIU está presente en el 9.67% de los Casos y en el 12.9% de los Controles

El ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) está presente en el 29% de los Casos y los Controles, no existe asociación.

La Cesárea está presente en el 90.3% de los Casos y los Controles, no existe asociación.

El déficit de base está presente en el 96.8% de los Casos y los Controles, no existe asociación.

Estadísticas de grupo				
Grupo		N	Media	Desviación estándar
Edad	Casos	31	36.74	4.75
	Controles	31	29.87	4.73
pH	Casos	31	7.30	0.05
	Controles	31	7.30	0.07
Deficit e base	Casos	31	-5.67	4.51
	Controles	31	-6.75	3.22
Apgar 1 minuto	Casos	31	7.84	0.52
	Controles	31	7.55	1.39
Apgar 5 minutos	Casos	31	8.87	0.34
	Controles	31	8.74	0.68
Peso al nacimiento	Casos	31	2463.94	699.21
	Controles	31	2890.58	647.78

	prueba t para la igualdad de medias			
	Diferencia de medias	t	Sig. (bilateral)	
Edad	6.87	5.71	0.00	sig
pH	0.00	0.03	0.97	n.s.
Deficit e base	1.08	1.08	0.28	n.s.
Apgar 1 minuto	0.29	1.09	0.28	n.s.
Apgar 5 minutos	0.13	0.94	0.35	n.s.
Peso al nacimiento	-426.65	-2.49	0.02	sig

Se encontró que la media de la calificación del APGAR al minuto en los casos fue de  $7.84 \pm 0.52$  y en los controles de  $7.55 \pm 1.39$  pero no es significativo ( $p = 0.28$ )

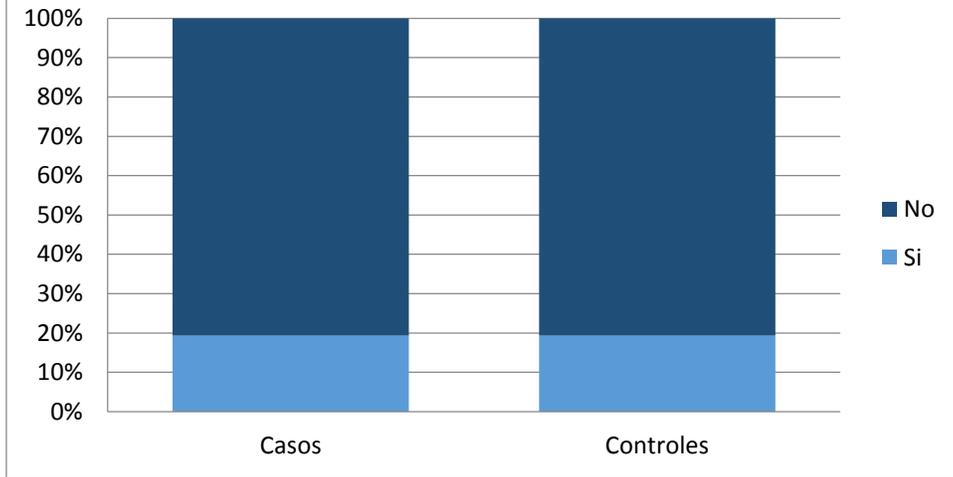
Existe diferencias significativas entre la edad de los Casos y los Controles siendo mayores los Casos 6.87 años (6 años 10 meses aproximadamente), además existen

diferencias significativas en el peso al nacimiento siendo menor en los Casos 426.65 gramos.

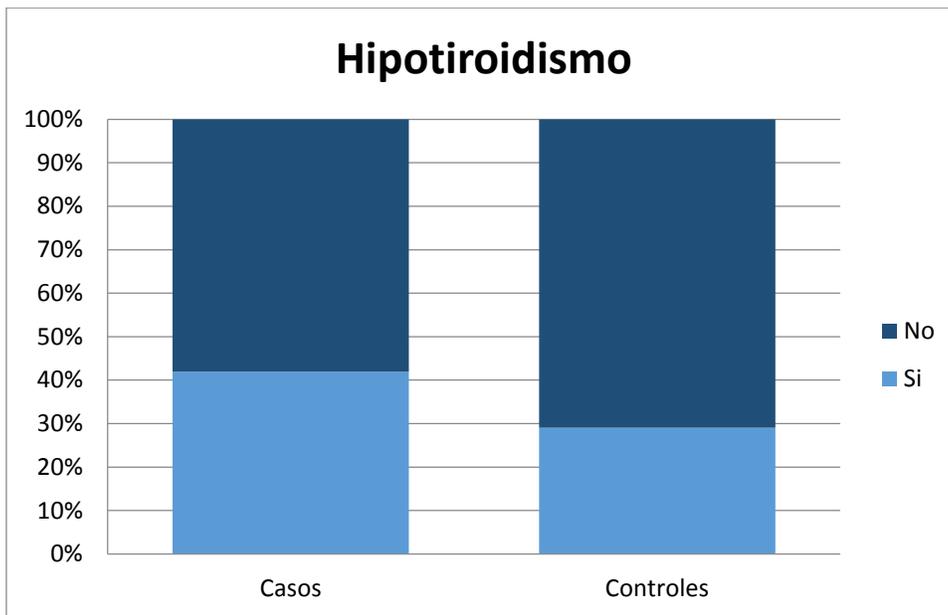
Estadísticas de muestras emparejadas								
Grupo		N	Media	Desviación estándar	Correlación	Sig	t de Student	Sig
Casos	Apgar 1 minuto	31	7.84	0.52	0.63	0.00	-14.12	0.00
	Apgar 5 minutos	31	8.87	0.34				
Controles	Apgar 1 minuto	31	7.55	1.39	0.90	0.00	-7.97	0.00
	Apgar 5 minutos	31	8.74	0.68				

En ambos grupos se presentó un incremento significativo tanto en el APGAR al minuto como a los 5 minutos. En el APGAR al minuto paso en promedio de  $7.84 \pm 0.52$  a  $8.87 \pm 0.34$  siendo este cambio significativo ( $p = 0$ )

## Diabetes



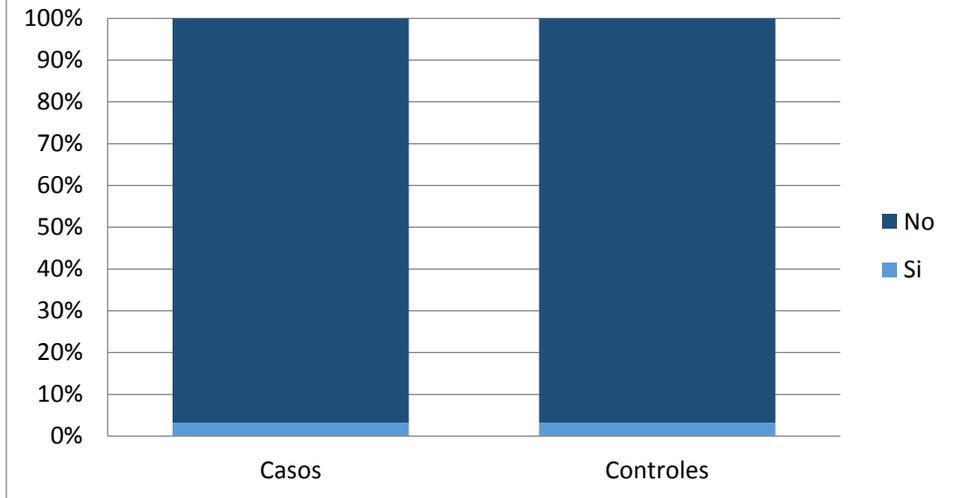
	Casos	Controles
Si	6.0	6.0
No	25.0	25.0
OR	1.00	No Asociado
LI	0.28	
LS	3.53	
p	> 0.05	n.s



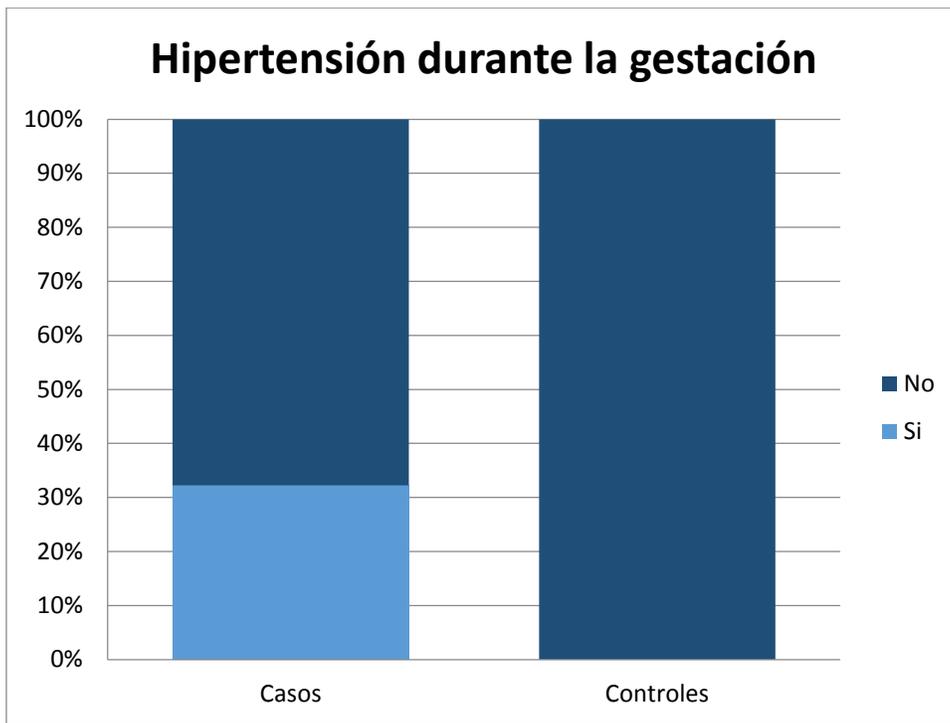
Se presentó 77 % más el riesgo para hipotiroidismo en los casos respecto a los controles.

Hipotiroidismo		
	Casos	Controles
Si	13.0	9.0
No	18.0	22.0
OR	1.77	
LI	0.62	
LS	5.06	
p	> 0.05	n.s

## Hemorragía Obstétrica

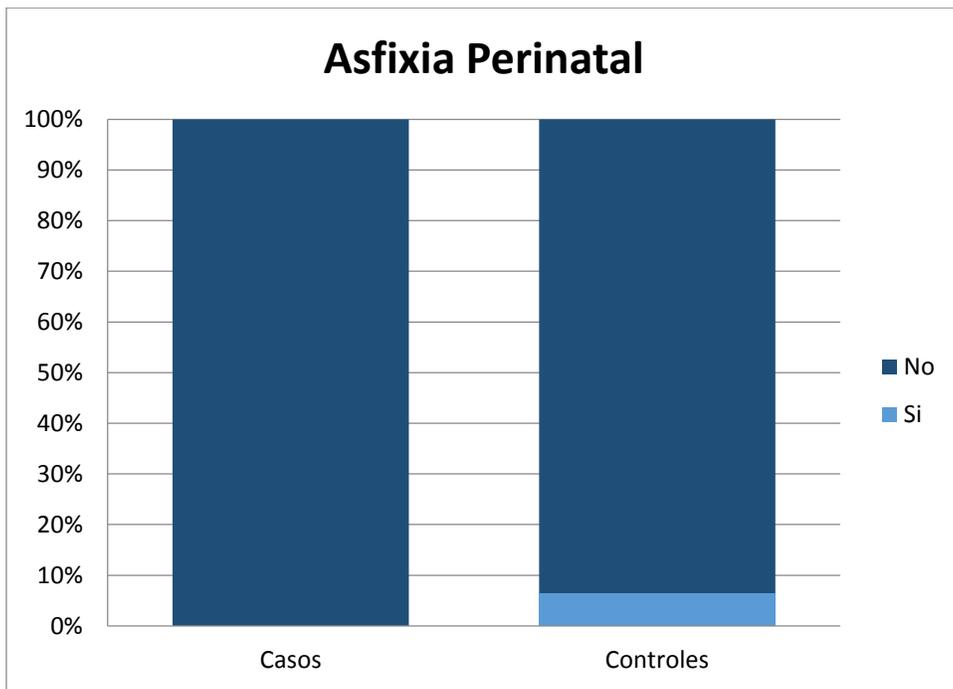


Hemorragia Obstétrica		
	Casos	Controles
Si	1.0	1.0
No	30.0	30.0
OR	1.00	No Asociado
LI	0.06	
LS	16.74	
p	> 0.05	n.s



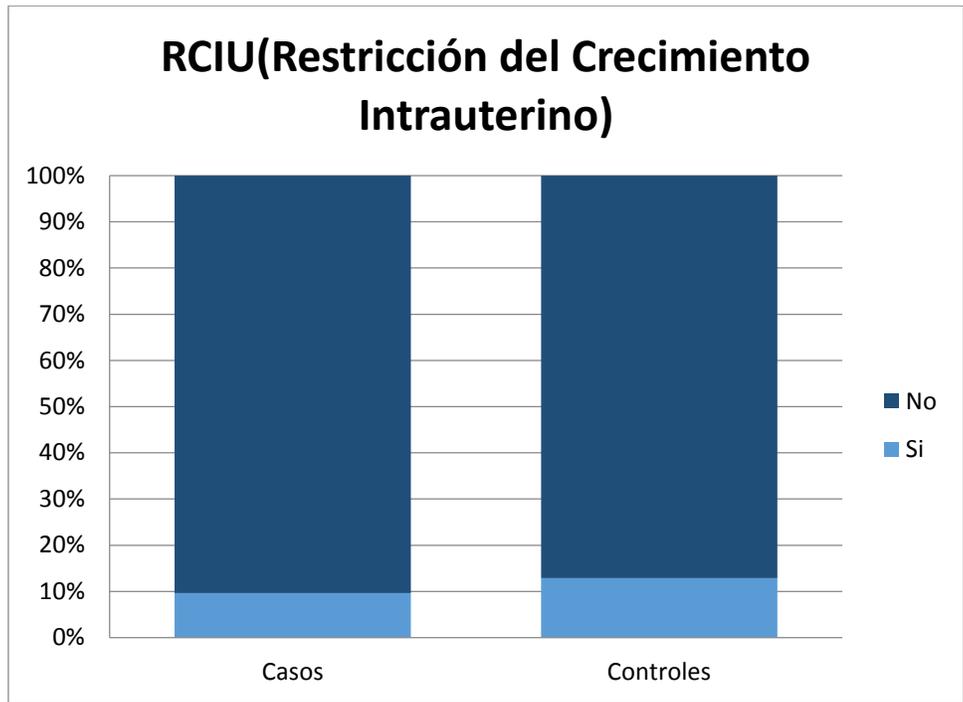
Hipertensión durante la gestación		
	Casos	Controles
Si	10.0	0.0
No	21.0	31.0
OR	29.52	
LI	1.63	
LS	533.24	
p	< 0.05	sig.

Existe 28.5 veces más el riesgo en los casos respecto al grupo control.



Asfixia Perinatal		
	Casos	Controles
Si	0.0	2.0
No	31.0	29.0
OR	0.23	
LI	0.01	
LS	5.40	
p	> 0.5	n.s.

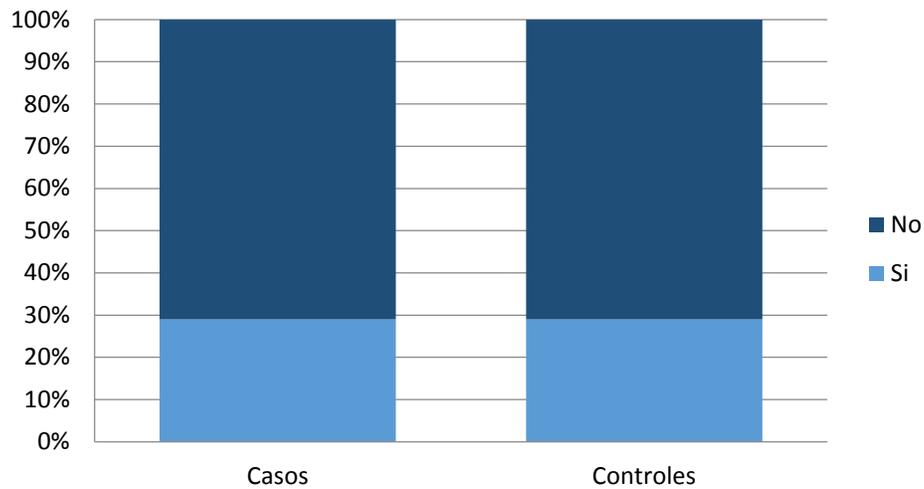
Factor de Protección 3. 35 veces más protección.



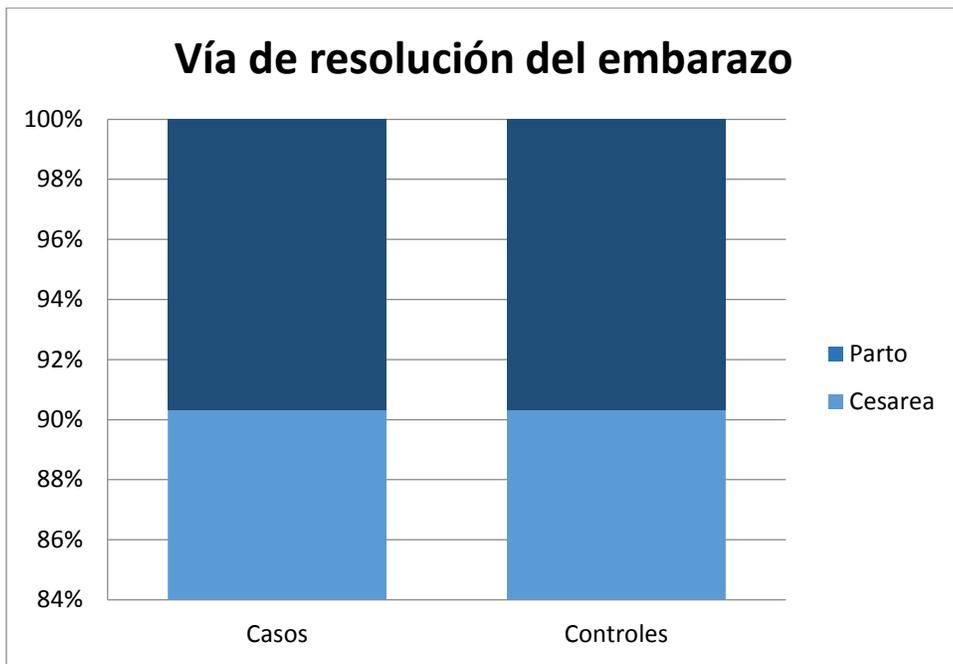
RCIU (Restricción del Crecimiento Intrauterino)		
	Casos	Controles
Si	3.0	4.0
No	28.0	27.0
OR	0.72	
LI	0.15	
LS	3.54	
p	> 0.05	n.s.

Factor de Protección 39% veces más protección.

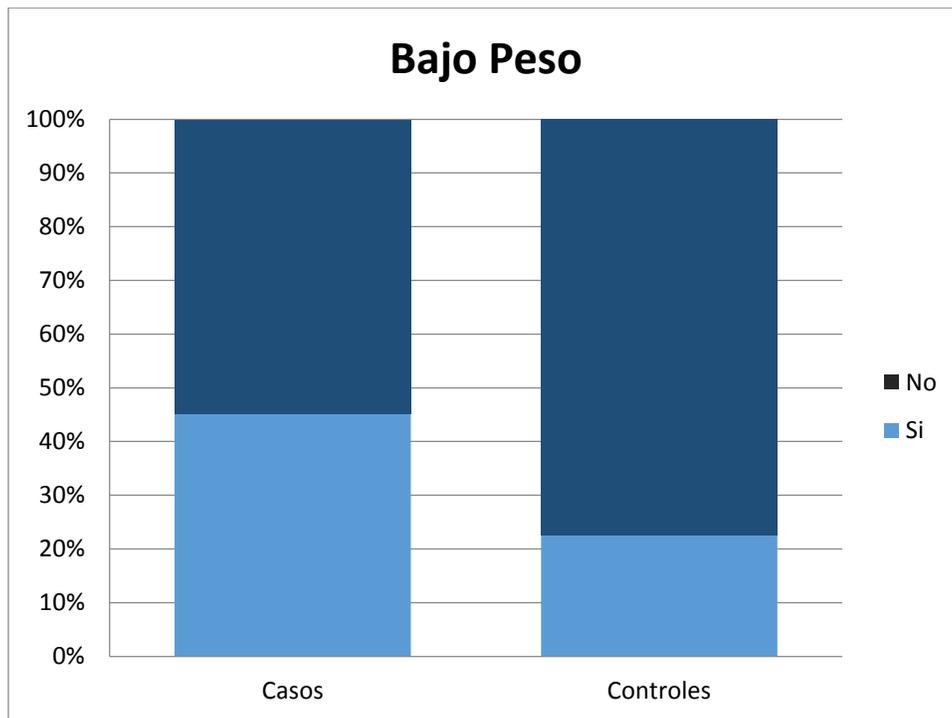
## UCIN (Unidad de Cuidados Intenivos Neonatales)



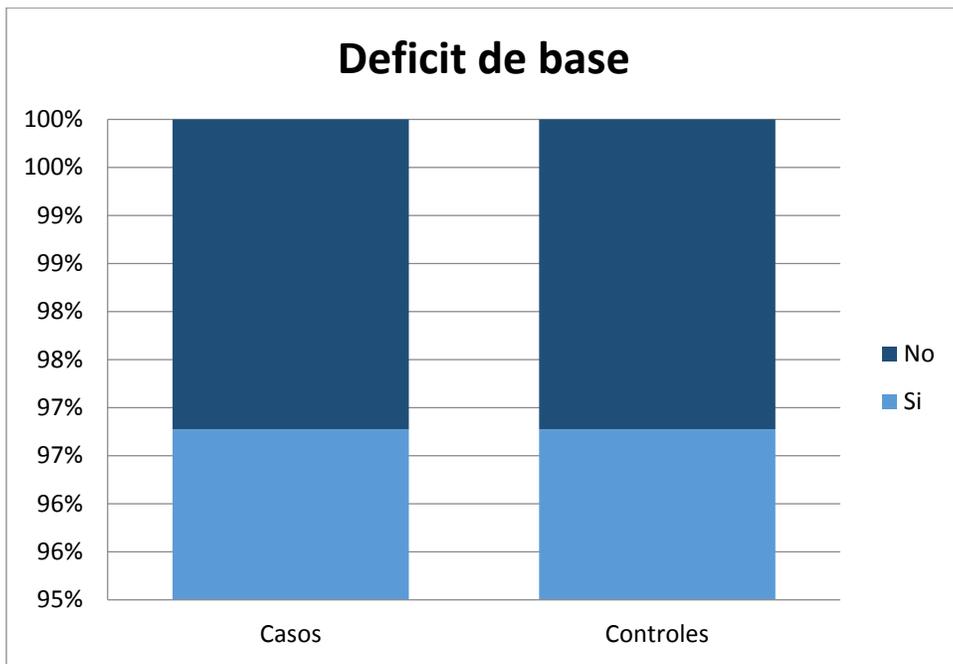
UCIN (Unidad de Cuidados Intenivos Neonatales)		
	Casos	Controles
Si	9.0	9.0
No	22.0	22.0
OR	1.00	No Asociado
LI	0.33	
LS	2.99	
p	> 0.05	n.s.



Vía de resolución del embarazo		
	Casos	Controles
Cesárea	28	28
Parto	3	3
OR	1.00	No Asociado
LI	0.19	
LS	5.39	
p	> 0.05	n.s.

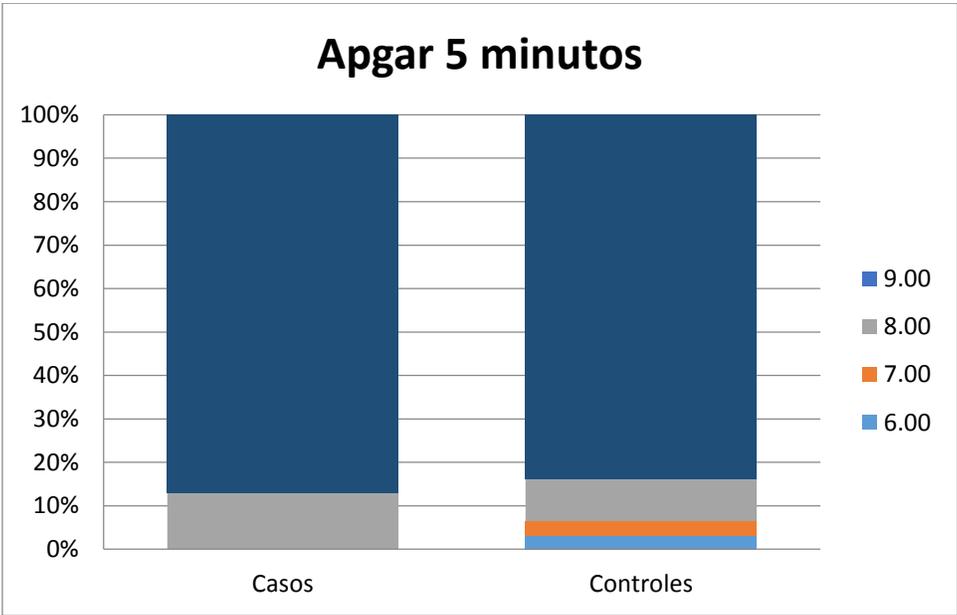
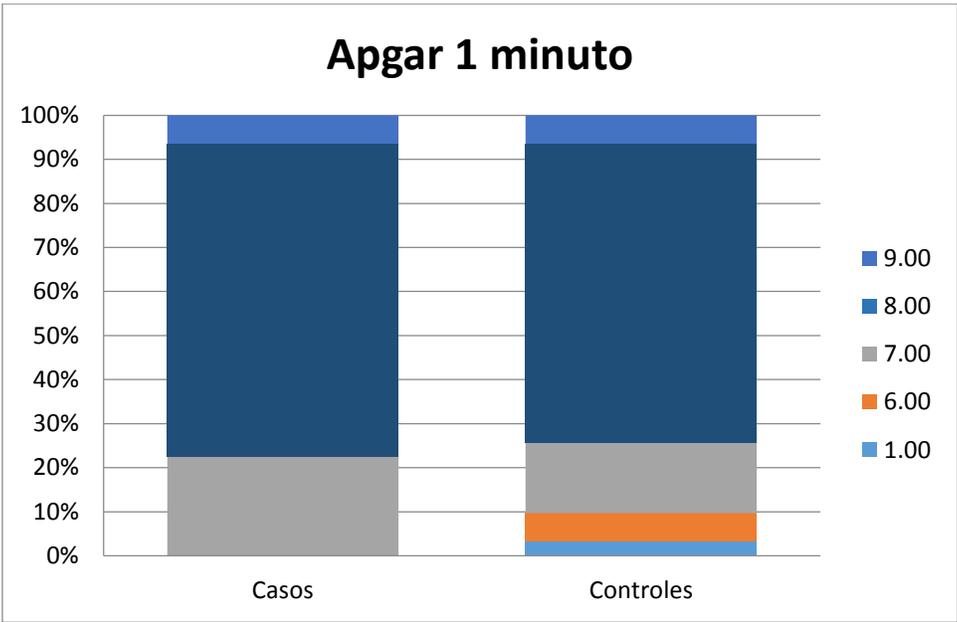


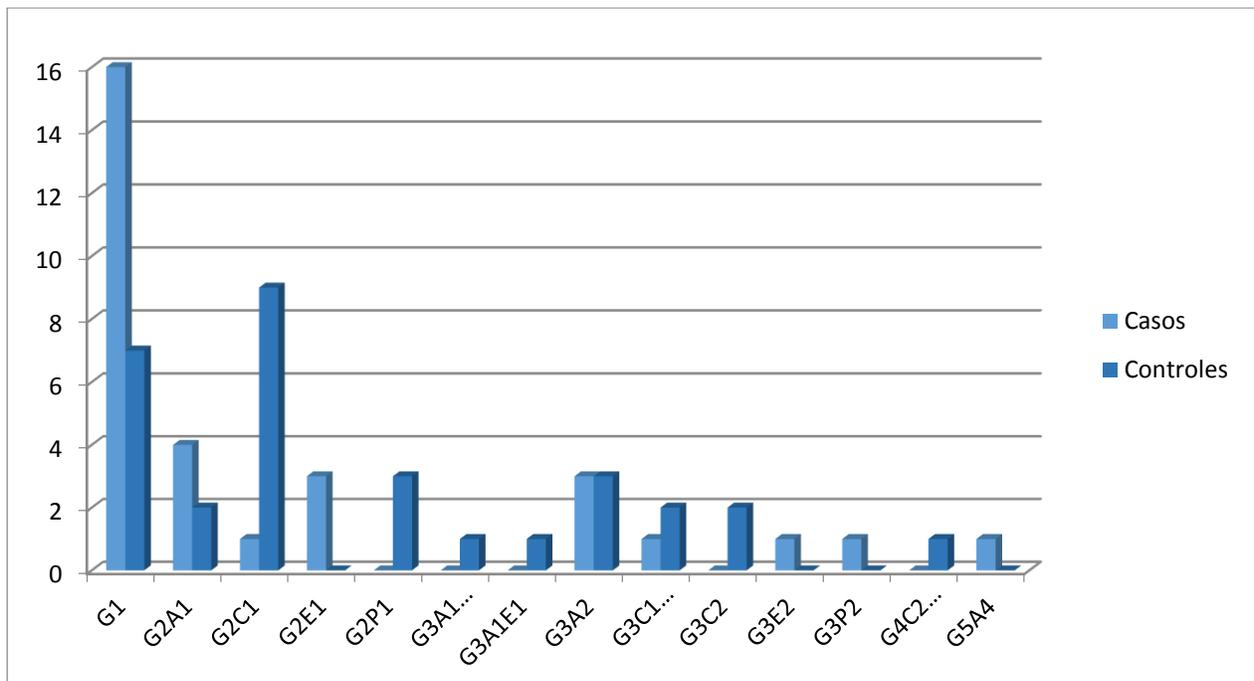
Bajo Peso		
	Casos	Controles
Si	14	7
No	17	24
OR	2.82	
LI	0.94	
LS	8.48	
p	> 0.05	n.s.

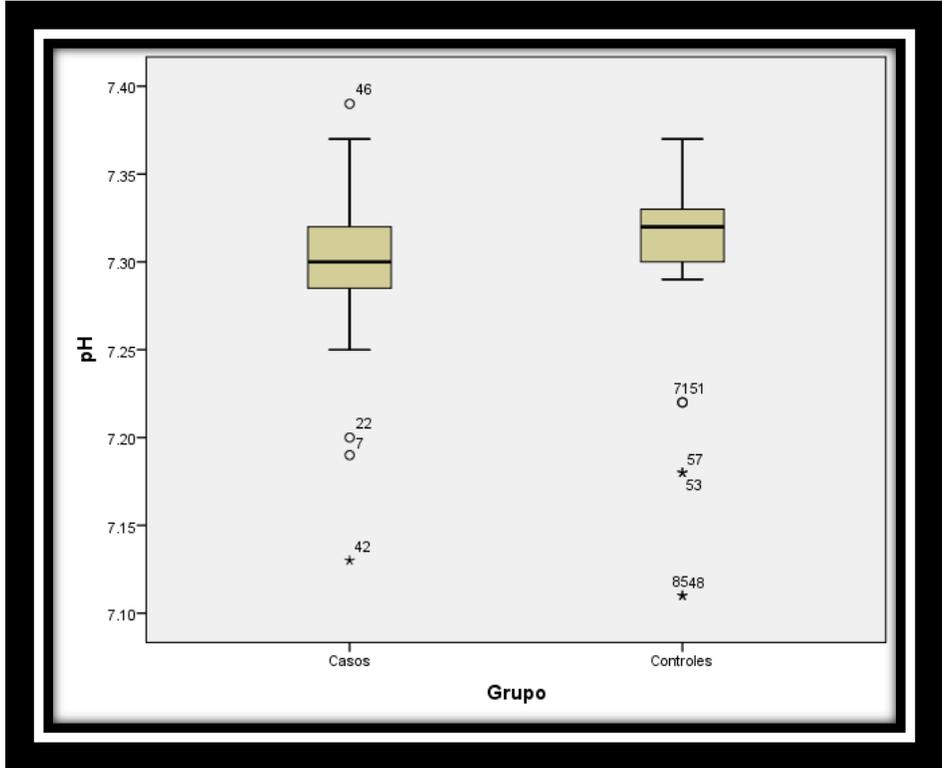
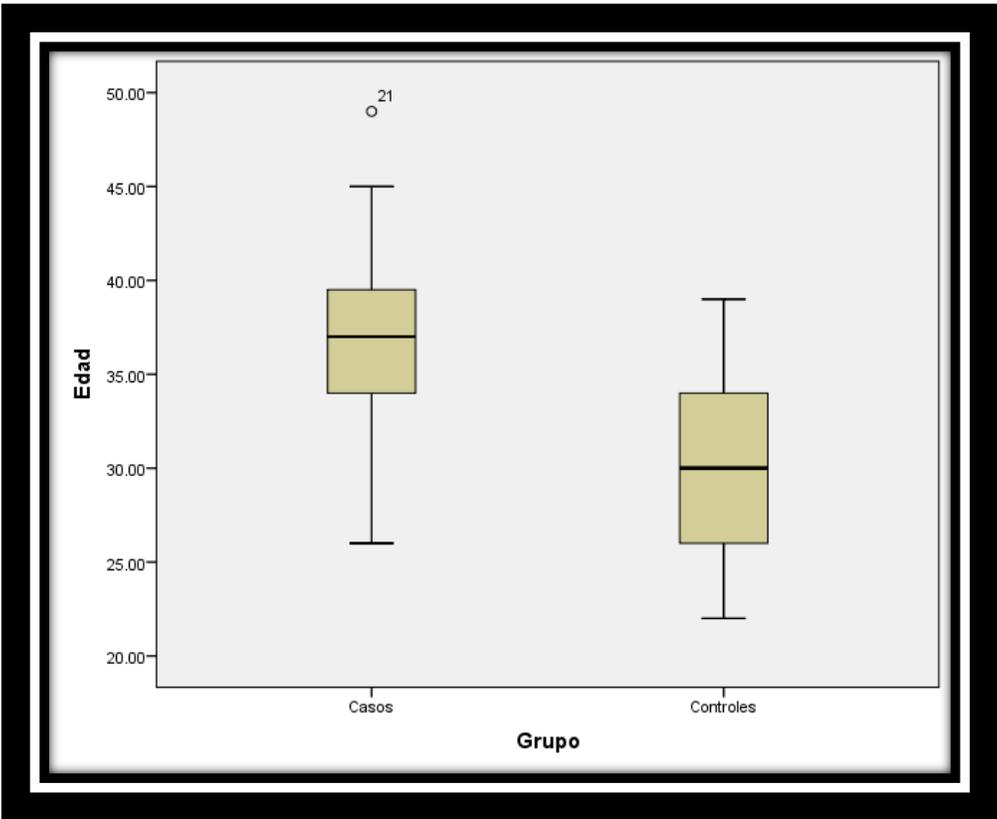


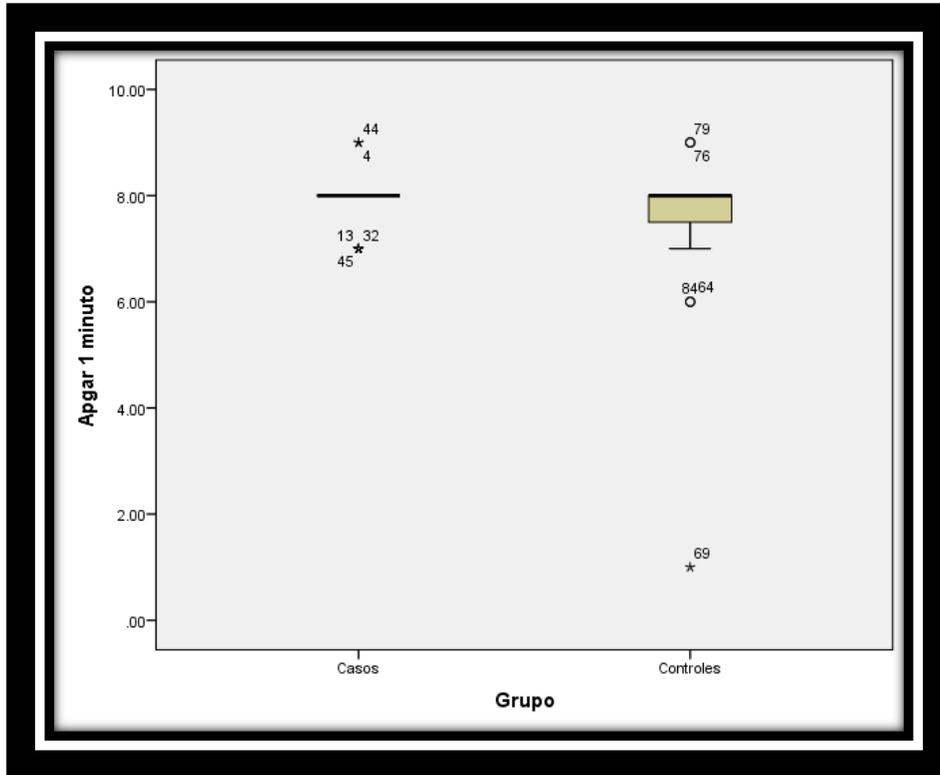
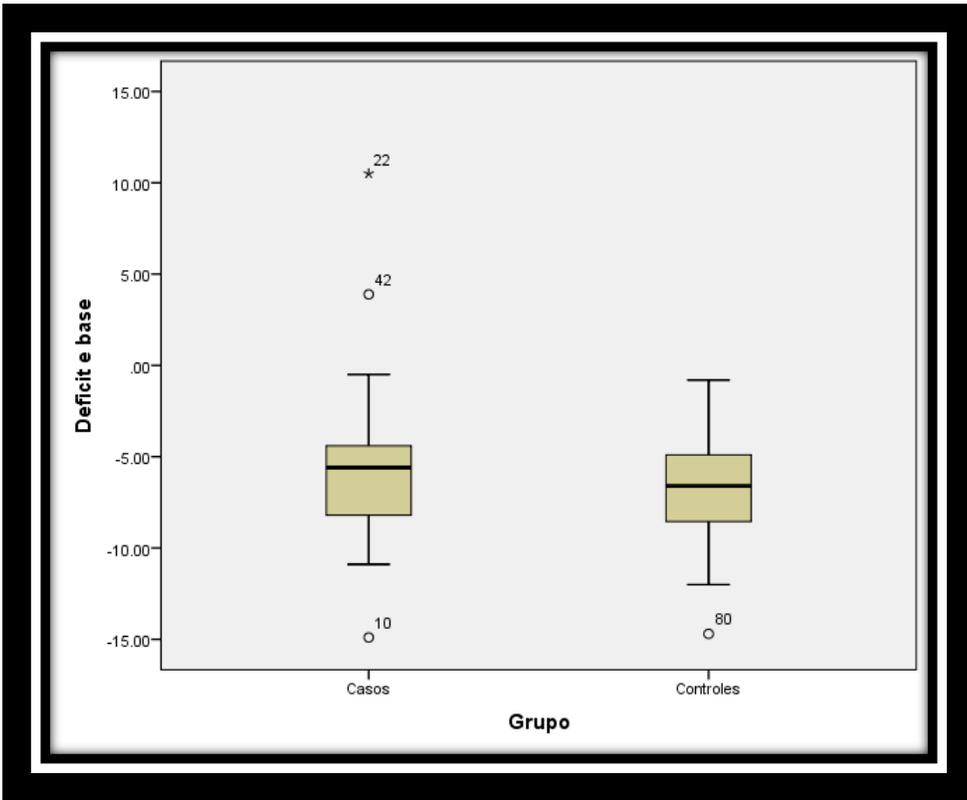
Déficit de base		
	Casos	Controles
Si	30	30
No	1	1
OR	1.00	No Asociado
LI	0.06	
LS	16.74	
p	> 0.05	n.s.

Gráficas de barras mostrando la distribución de algunas variables donde se compara Casos y Controles.









## DISCUSION

En nuestro estudio, se encontró que la diabetes está presente en el 19.35 % de los casos y controles sin encontrar parcialidad hacia uno de los grupos en contraposición con lo publicado en el estudio de ASHRAFI M. et,al en donde se encontró que la diabetes, está presente 2 veces más en el grupo de casos respecto a los controles.

La reproducción asistida tuvo un impacto significativo sobre el peso bajo a nacimiento en el análisis de regresión logística paso a paso ( $p=0.01$ ) de acuerdo a los reportado por Ochsenkhn Robert, et al y de acuerdo a C. Allen;S. Bowdin, et al. Sin embargo PAULSON et al refiere El bajo peso al nacimiento en pre término fue también significativamente más común que embarazos únicos, pero no en gemelares o en infantes concebidos por TRA (para únicos 6.6 vs 4.7 %; RR 1.4 , 95 % IC 1.3-1.5). En el estudio realizado, estudio el bajo peso al nacimiento se vió reflejado en el 42 % en los casos y 22 % en los controles con un RR 2.82 y una  $p >$  de 0.05.

También reportaron que La hipertensión inducida por el embarazo ( $p=0.06$ ) y diabetes gestacional ( $p=0.07$ ) no alcanzaron significancia. La admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y la tasa de mortalidad perinatal reveló que no hay diferencia significativa entre el grupo de TRA (terapia de reproducción asistida) y el grupo control. En nuestro estudio se reportó más frecuente el riesgo de hipertensión en los casos (32.2%) respecto a los controles (0%) y OR 29.5. Para la variable ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales no se encontró asociación ya que se presentó en (29 %) en ambos grupos de estudio y OR 1.0 .

En cuanto a la resolución del embarazo en nuestro estudio se presentó de la siguiente manera cesárea 90.3% de los Casos y los Controles, no existe asociación RR 1.0 con un valor de  $p$  no significativa  $p>0.05$  y para nacimientos por vía vaginal no hubo diferencia según la gráfica . Según Ochsenkhn Robert, et al La tasa de cesárea fue más alta en embarazos de terapia de reproducción asistida respecto a controles y viceversa para nacimientos vaginales espontáneos, menos comunes en TRA además este no fue estadísticamente significativo ( $p=0.07$ ).

De acuerdo a PANDEY S. et,al, los embarazos únicos, producto de FIV/ICSI estuvieron asociados con riesgos más elevados de hemorragia anteparto . La hemorragia ( $p=0.03$ ) fue rara, pero significativa dentro de las complicaciones maternas más frecuentes ocurridas en las técnicas de reproducción asistida (TRA). En nuestro estudio la hemorragia estuvo presente en el 3.2% de los Casos y los Controles con OR 1.0 por lo que no se encontró asociación y con valor de  $p > 0.5$ .

Según OCHSENKHN et al, no hay diferencia observada para APGAR al minuto 1, 5 y 10 respectivamente ni del pH de la arteria umbilical. En nuestro estudio encontramos que la media de la calificación del APGAR al minuto en los casos fue de  $7.84 \pm 0.52$  y en los controles de  $7.55 \pm 1.39$  pero no es significativo ( $p = 0.28$ )

Además en nuestro estudio se encontró que existen diferencias significativas entre la edad de los Casos y los Controles siendo mayores los Casos 6.87 años (6 años 10 meses aproximadamente), además existen diferencias significativas en el peso al nacimiento siendo menor en los Casos 426.65 gramos. La Asfixia está presente en el 0% de los Casos y en el 6.4% de los Controles. La RCIU está presente en el 9.67% de los Casos y en el 12.9% de los Controles. El déficit de base está presente en el 96.8% de los Casos y los Controles, no existe asociación.

Cabe señalar que se decidió eliminar un factor confundidor: los embarazos gemelares ya que los resultados perinatales adversos están relacionados más con la prematuridad más que con las técnicas de fertilización.

## BIBLIOGRAFIA

1. PAULSON, Richard MD Pregnancy outcome after assisted reproductive technology. Up to date This topic last updated: Jul 15, 2014
2. AFLATOONIAN Abbas, et al. Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. *J Assist Reprod Genet* (2010) 27:695
3. OCHSENKHN Robert, et al. Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Arch Gynecol Obstet* (2003) 268:256–261
4. C. ALLEN;S. Bowdin, et al. Pregnancy and perinatal outcomes after assisted reproduction:a comparative study. *Ir J Med Sci* (2008) 177:233–241
5. PAULSON Richard et, al. In vitro fertilization. Up to date. Oct 2013
6. NOURI Kazem,et al. Obstetric and perinatal outcomes in IVF versus ICSI-conceived pregnancies at a tertiary care center - a pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2013,11:84
7. JUNHAO Yan et, al. Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *SCIENCE CHINA Life Sciences* August 2012 Vol.55 No.8: 694–69.
8. GHULMIYYAH Labib M. e t, al. Monochorionic-triamniotic triplet pregnancy after intracytoplasmic sperm injection, assisted hatching, and two-embryo transfer: first reported case following IVF. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2003, 3:4.
9. ORVIETO, R. et al. Outcome of Pregnancies Derived from Assisted Reproductive Technologies: IVF versus ICSI. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 17, No. 7, 2000.
10. A. GRIFO Jamie et al. Single thawed euploid embryo transfer improves IVF pregnancy, miscarriage, and multiple gestation outcomes and has similar implantation rates as egg donation. *Assist Reprod Genet* (2013) 30:259–264
11. E GEISLER Minna et al. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 181 (2014) 78–83.
12. SAZONOVA Antonina, et al Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. (*Fertil Steril*\_2013;99:731–7. \_2013 by American Society for Reproductive Medicine.).

13. PANDEY S. et al. .Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* - 01-SEP-2012; 18(5): 485-503.
14. SAZONOVA A. et, al. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF. *Hum Reprod* - 01-OCT-2011; 26(10): 2878-86.
15. YANG H, et, al. Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization. *Twin Res Hum Genet* - 01-FEB-2011; 14(1): 98-103.
16. SZYMUSIK L. et al. VF versus spontaneous twin pregnancies--which are at higher risk of complications?. *J Matern Fetal Neonatal Med* - 01-DEC-2012; 25(12): 2725-8.
17. SUZUKI S et,al. Obstetric outcomes in nulliparous women aged 35 and over with singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization. *Arch Gynecol Obstet* - 01-MAR-2008; 277(3): 225-7.
18. ROMUNDSTAD LB, et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* - 30-AUG-2008; 372(9640): 737-43.
19. NAASAN M et,al. Assisted reproductive technology treatment outcomes. *Ir Med J* - 01-MAY-2012; 105(5): 136-9.
20. Szymanska M - *Neuro Endocrinol Lett* - 01-JAN-2011; 32(6): 885-8
21. Ashrafi M. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* - 01-MAY-2014; 176: 149-52.

PALABRAS CLAVE: FIVTE (Fertilización in vitro y transferencia embrionaria), ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides). TRA (Terapia de reproducción asistida). PGA (pequeño para la edad gestacional). PBN (peso bajo al nacimiento)

