



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

Isidro Espinosa de los Reyes

**“RESULTADOS PERINATALES DE EMBARAZOS
LOGRADOS POR TERAPIA DE REPRODUCCIÓN
ASISTIDA VERSUS EMBARAZOS ESPONTÁNEOS”**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN
“BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA”**

PRESENTA:

Dra. Mariana Castañeda Tenorio

Dra. Patricia Aguayo González
**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN
HUMANA**

Dra. Patricia Aguayo González
DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo
ASESOR CLÍNICO

M.C. Cinthya Muñoz Manríquez
ASESOR METODOLÓGICO



INPer

CIUDAD DE MÉXICO

2019



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

“RESULTADOS PERINATALES DE EMBARAZOS LOGRADOS POR TERAPIA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA VERSUS EMBARAZOS ESPONTÁNEOS”



Dra. Veridiana Gorbéa Chávez

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dra. Patricia Aguayo González

Profesora Titular del Curso de Especialización en
Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Patricia Aguayo González

Director de tesis

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo

Asesor Clínico



M.C. Cinthya Muñoz Manrique

Asesor Metodológico

Índice

I.	Resumen	4
II.	Abstract	5
III.	Indroducción.....	6
IV.	Objetivos	8
V.	Material y Métodos	
	1. Diseño y población de estudio	9
	2. Tamaño de muestra	9
	3. Criterios de inclusión	10
	4. Criterios de exlcusión	10
	5. Criterios de eliminación.....	11
VI.	Análisis estadístico	17
VII.	Resultados.....	18
VIII.	Discusión	25
IX.	Conclusión	29
X.	Referencias bibliográficas.....	31

Resumen

Introducción Conforme ha aumentado la demanda en las técnicas de reproducción asistida (TRA), también lo ha hecho las preocupaciones sobre los resultados perinatales asociados por lo que el objetivo del fue describir los resultados perinatales de los embarazos logrados por TRA y compararlos con los resultados de embarazos logrados de manera espontánea.

Material y métodos Estudio observacional, transversal, retrospectivo, analítico. Se incluyeron 448 ciclos de fertilización in vitro/ICSI/PICSI con transferencia embrionaria, en donde se analizaron las complicaciones perinatales de los embarazos logrados por TRA, comparados con un grupo control de embarazos logrados espontáneamente.

Resultados Se analizaron 98 embarazos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se observó en los embarazos únicos una mayor probabilidad de presentar hipotiroidismo subclínico ($p < 0.01$), así como menor probabilidad para recién nacido pretérmino ($p < 0.05$) e ingreso a UCIN ($p < 0.05$) en los embarazos por TRA versus espontáneos. Para los embarazos múltiples por TRA una probabilidad significativa para presentar APP ($p < 0.05$).

Conclusiones Se encontró menor probabilidad de presentar recién nacido pretérmino e ingreso a UCIN en los embarazos únicos por TRA mientras que en los embarazos múltiples una mayor probabilidad de APP sin mayor prevalencia de RN pretérmino, con lo cual se concluye que el hecho de tener un adecuado manejo multidisciplinario preconcepcional, tiene mayor peso en los resultados perinatales que la técnica de fertilización asistida por sí misma.

Abstract

Introduction As the demand for assisted reproduction techniques (ART) has increased, so have concerns about associated perinatal outcomes, so the objective was to describe the perinatal outcomes of pregnancies achieved by ART and compare them with the results of pregnancies achieved spontaneously.

Material and methods Observational, cross-sectional, retrospective, analytical study. We included 448 cycles of in vitro fertilization / ICSI / PCSI with embryo transfer, where the perinatal complications of pregnancies achieved by ART were analyzed, compared with a control group of pregnancies achieved spontaneously.

Results We analyzed 98 pregnancies that met the inclusion criteria. Single pregnancies were more likely to present subclinical hypothyroidism ($p < 0.01$), as well as lower probability for preterm newborns ($p < 0.05$) and admission to NICU ($p < 0.05$) in single pregnancies due to ART versus spontaneous pregnancies. Multiple pregnancies achieved by ART were more likely to present preterm labor ($p < 0.05$).

Conclusions We found a lower probability of presenting a preterm newborn and admission to NICU in single pregnancies due to ART. While in multiple pregnancies a greater probability of preterm labor without finding a higher prevalence of preterm birth. With our findings we can conclude that the fact of having an adequate preconceptional multidisciplinary management has a greater weight in perinatal outcomes than the technique of assisted fertilization by itself.

RESULTADOS PERINATALES DE EMBARAZOS LOGRADOS POR TERAPIA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA VERSUS EMBARAZOS ESPONTÁNEOS

Introducción

Desde las publicaciones del primer embarazo y recién nacido logrados por fertilización in vitro en 1976 y 1978 respectivamente^{1,2}, las técnicas de reproducción asistida (TRA) han ido evolucionando, pasando de ser técnicas experimentales a una opción real y cada vez más común como tratamiento para parejas con infertilidad por distintas causas³.

Como se observa en el último reporte mundial de los años 2008, 2009 y 2010, la incidencia de recién nacidos vivos (RNV) por TRA ha ido en aumento, siendo el número estimado de RNV en el 2008 de poco más de 357 264 versus 404,364 en el 2010³. En el 2014 el centro de control y prevención de enfermedades (CDC) en Estados Unidos, reportó 169,568 ciclos de FIV-ICSI realizados, obteniendo 56,028 (33%) recién nacido vivos; los cuales corresponden al 1.6% de todos los nacimientos reportados en ese año en Estados Unidos⁴. La Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA) en el mismo año publicó el reporte de las 159 instituciones afiliadas, donde se realizaron 65,534 ciclos, de los cuales el 27.4% concluyó en recién nacidos vivos, dicho reporte incluyó 15 países latinoamericanos, de los cuales México contribuye con 31 centros registrados⁵.

Conforme la experiencia en las TRA ha ido en aumento, sus indicaciones y las tasas de éxito han aumentado, con esto también lo ha hecho las preocupaciones sobre los

resultados perinatales asociados y aunque la mayoría han concluído al logro de embarazos sin complicaciones, existen estudios en los cuales se observan resultados adversos, como lo son; bajo peso para edad gestacional en 6.5% de los RNV únicos concebidos por TRA versus 2.5% de los RNV concebidos por embarazos espontáneos, RNV pretérmino asociado a bajo peso 6.6% versus 4.7%⁶, preeclampsia 6% versus 5.1%⁷, malformaciones congénitas 4.1% versus 3%, predominantemente con afectación del sistema nervioso fetal⁸⁻⁹. REDLARA en el 2014 reporta una frecuencia de partos pretérmino en embarazos concebidos por TRA de 16.4 % con feto único, 55.02% en gemelares y 76% en partos triples o mayores¹⁰. Algunos estudios han asociado los resultados perinatales adversos al hecho de que con las TRA existe una mayor prevalencia de embarazos múltiples, con todos los riesgos que esto implica a pesar de que, existen reportes que asocian las TRA per se con algunos resultados perinatales adversos independientemente de tratarse de embarazos únicos o múltiples¹¹⁻¹⁴.

Siendo el Instituto Nacional de Perinatología un centro de referencia nacional y uno de los pocos hospitales públicos del país donde se ofrece la opción de TRA de alta complejidad, es importante mostrar los resultados perinatales logrados por FIV/ICSI desde el estudio publicado sobre los resultados en el 2006, en la población mexicana a nivel Institucional, lo cual redundaría en un beneficio no solo para el asesoramiento preconcepcional y manejo multidisciplinario necesario para estos embarazos, sino también para futuras investigaciones¹⁵.

Objetivos

Objetivo principal

Describir los resultados perinatales de los embarazos logrados por TRA a nivel institucional y compararlos con resultados de embarazos logrados de manera espontánea.

Objetivo específico

Identificar el tipo de complicaciones maternas y fetales en recién nacidos obtenidos por TRA de alta complejidad.

Determinar la frecuencia de complicaciones maternas y fetales en recién nacidos obtenidos por TRA de alta complejidad.

Material y métodos

Diseño y población del estudio.

DISEÑO DEL ESTUDIO: estudio transversal

a) Por la participación del investigador: Observacional

b) Por temporalidad del estudio: Longitudinal

c) Por la lectura de los datos: Retrolectivo

d) Por el análisis de datos: Analítico

Se realizó un estudio transversal del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2016, incluyendo 448 ciclos de fertilización in vitro/ICSI/PICSI con transferencia embrionaria, realizados en el servicio de reproducción asistida del Instituto Nacional de Perinatología, en donde se analizaron las complicaciones perinatales de los embarazos logrados por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, comparados con un grupo control de embarazos logrados espontáneamente.

Grupo de embarazos logrados por TRA

Criterios de inclusión:

Todos los embarazos logrados por alguna de las siguientes técnicas de reproducción asistida: fertilización in vitro (FIV), inyección intracitoplasmática de espermatozoides

(ICSI) o la inyección intracitoplasmática fisiológica de espermatozoides (PICSI), en los 448 ciclos del periodo mencionado anteriormente.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron embarazos concluidos antes de las 22 semanas (Definido por la Norma Oficial Mexicana 007 como aborto) y embarazos ectópicos.

Criterios de eliminación:

Se eliminaron pacientes con expediente incompleto así como con resolución del embarazo fuera de la institución.

Grupo de embarazos espontáneos**Criterios de inclusión**

Los embarazos logrados de manera espontánea, fueron seleccionados, respecto al grupo de estudio, tomando en cuenta la edad materna con una diferencia máxima de +/- 3 años y la fecha de resolución del embarazo con diferencia máxima de +/- 3 días, respecto a los embarazos únicos logrados en el grupo de estudio, en una relación 2:1. En el caso de los embarazos gemelares dobles y triples, el grupo control fue seleccionado por número de fetos y edad materna con diferencia máxima de +/- 4 años, en una relación 1:1. Debido a la diferencia del porcentaje de presentación de estos embarazos múltiples de manera espontánea respecto al porcentaje logrado por TRA, se tuvo la necesidad de

ampliar el rango de diferencia de edad al seleccionar los embarazos múltiples del grupo control.

Criterios de exclusión:

Embarazo concluido antes de las 22 semanas de gestación y embarazo ectópico.

Criterios de eliminación:

Se eliminaron pacientes con expediente incompleto y con resolución del embarazo fuera de la institución.

PROCEDIMIENTO

Ambos grupos fueron seleccionados de los registros institucionales; los embarazos logrados por TRA fueron obtenidos del registro institucional del servicio de reproducción asistida, mientras que los embarazos espontáneos fueron obtenidos del servicio de tococirugía, posteriormente fueron capturados los datos necesarios del expediente clínico; corroborando información faltante en el expediente electrónico.

Protocolo de estimulación ovárica en grupo de estudio

Previo al inicio de la estimulación ovárica a las pacientes se les recetó anticoncepción oral durante 21 días a base de levonorgestrel (0.15 mg) y etinilestradiol (0.30 mg) (Microgynon) para lograr una programación adecuada del ciclo de estimulación. Posterior a la realización de ultrasonido transvaginal basal, los protocolos de estimulación ovárica

fueron individualizados tomando en cuenta: el conteo de folículos antrales, edad, IMC y antecedentes de ciclos de estimulación previos; y a partir del año 2016 se tomó en cuenta el nivel sérico de hormona antimulleriana. La estimulación se realizó con FSH recombinante y/o hMG con dosis iniciales entre 150 y 300 IU/día tomando en cuenta factores pronósticos de reserva ovárica mencionados anteriormente y modificándose la dosis de acuerdo al seguimiento folicular. Todos los ciclos de estimulación se acompañaron de un antagonista o agonista de GnRH; como antagonista se usó acetato de cetrotrelis (Cetrotide, lab. MERCK.) en protocolo flexible a dosis de 0.25mg/día y en el caso de los ciclos con agonista de GnRH se usó acetato de Leuprolide (Lucrin Solución, lab. Abbott...) en protocolo largo. Una vez logrados al menos un folículo (en los casos de baja respuesta) e idealmente tres o más folículos ≥ 18 mm se realizó la inducción de la ovulación con Gonadotropina Coriónica humana recombinante hCGr (Ovidrel, lab. MERCK...) 250mcg dosis única y en casos seleccionados se realizó con un agonista de GnRH: acetato de Leuprolide, (Lucrin Solución, lab Abbott...) 1mg dosis única. Los ovocitos se recuperaron por vía transvaginal, guiada por ultrasonido 34 a 36 horas después de la inducción a la ovulación, la Transferencia de embriones (TE) se realizó el día 3 o 5 de desarrollo embrionario de acuerdo a las características de cada caso.

El soporte de fase lutea se realizó con progesterona natural micronizada (Progest 200, de ELEA) 200mcg cada 8 hrs por dos semanas y en caso de prueba de embarazo positiva, se indicó hasta la semana seis de embarazo. Se indicó determinación cuantitativa de B-hCG dos semanas después de la transferencia de embriones, en caso de ser positiva (embarazo bioquímico); se realizó ultrasonido transvaginal 4 semanas

posterior a la TE para corroborar la presencia de embrión intrauterino y latido cardiaco cuando se diagnosticó embarazo clínico.

El embarazo en curso se definió cuando progresó más allá de las 22 semanas de gestación y la viabilidad fetal a partir de las 26 semanas de gestación, tomándose en cuenta esta última para el cálculo de la tasa de nacido vivo.

Definición de variables

Variable independiente

Terapia de reproducción asistida de alta complejidad

Variable dependiente

Resultados perinatales

Las variables analizadas fueron: edad materna, IMC materno, tipo de embarazo (espontáneo o por TRA), trastorno hipertensivo del embarazo, diabetes gestacional, rotura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, trastornos placentarios, restricción del crecimiento intrauterino, vía de terminación del embarazo, edad gestacional al momento del parto o cesárea, sexo del recién nacido, peso al nacimiento, percentil del peso según edad gestacional y sexo, APGAR al minuto y a los cinco minutos, malformaciones fetales y destino del recién nacido.

Dentro de los trastornos hipertensivos del embarazo, se incluyeron sus 4 subtipos, hipertensión gestacional, preeclampsia con y sin datos de severidad, eclampsia e hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada. La hipertensión gestacional se confirmó con dos tomas de tensión arterial, mayor de 140/90 mmHg con diferencia de cuatro horas, después de las 20 semanas de gestación y sin datos alteración a otros órganos o de proteinuria por tira reactiva o examen general de orina. Preeclampsia se definió como hipertensión asociada a proteinuria (1+ en tira reactiva o proteinuria igual o mayor a 300mg en una recolección de orina de 24 hrs) de reciente diagnóstico en embarazos mayores de 20 semanas, o en caso de no presentar proteinuria, se tomó en cuenta la hipertensión de reciente diagnóstico después de las 20 semanas de gestación, asociada a cualquier alteración a órgano blanco (plaquetopenia menor a 100,000 millones/microL, creatinina sérica mayor de 1.1 mg/dl, elevación de transaminasas al doble de su valor normal, edema pulmonar o aparición de alteraciones cerebrales o visuales. Preeclampsia con datos de severidad con una cifra tensional de mayor o igual de 160/110 mmHg asociada a daño a órgano blanco. Eclampsia, presencia de crisis convulsivas asociadas a preeclampsia sin otra causa aparente. La hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada, se definió como proteinuria de reciente diagnóstico agregado a alteración a órgano blanco o cualquiera de las dos entidades por separado, en embarazadas con diagnóstico previo de hipertensión arterial crónica.

Diabetes gestacional se determinó por tamiz de 50 g de glucosa (mayor de 140 mg/dL) agregado dos valores alterados de la curva de tolerancia a la glucosa con 100gr, ayuno ≥ 105 mg/dl, 1hr ≥ 190 mg/dl, 2hr ≥ 165 mg/dl, 3 hr ≥ 145 mg/dl (O'Sullivan) o con dos

valores alterados en la CTOG 75gr-2 horas usando los criterios de Carpenter-Coustan (basal ≥ 95 mg/dl, 1 hora ≥ 180 mg/dl y 2 horas ≥ 155 mg/dl). Intolerancia a los carbohidratos se determinó cuando un solo criterio de Carpenter-Coustan estuvo alterado.

La rotura prematura de membranas se diagnosticó clínicamente por la salida de líquido (por lo menos dos horas antes del inicio del trabajo de parto). Se utilizó la prueba de Tarnier, confirmándose por cristalografía positiva.

Amenaza de parto pretérmino se confirmó por las contracciones uterinas (detectadas clínicamente) o por registro cardiotocográfico, cuando demostró alguna de los siguientes signos: una contracción cada diez minutos, dilatación cervical igual o mayor a 2 cm o borramiento cervical igual o mayor a 80% entre la semana 20.1 y 36.6 de la gestación.

Trastornos placentarios clasificados como placenta de inserción baja, placenta previa y acretismo. La placenta de inserción baja se describió como borde placentario a menos de 2 cm del orificio cervical interno, placenta previa cuando el borde placentario se encuentra sobre el orificio cervical interno y acretismo placentario cuando existe invasión placentaria del miometrio.

La vía de terminación del embarazo se clasificó como parto vaginal eutócico, parto vaginal instrumentado por la necesidad del uso de fórceps y cesárea cuando el recién nacido se obtiene por vía abdominal.

El cálculo de la edad gestacional del recién nacido al nacimiento se realizó por medio del test de Capurro, utilizando una constante que equivale a 204 días más la suma de los puntajes de cinco características físicas, que da un intervalo de 204 a 298 días (29.1 a 42.4 semanas), en caso de recién nacidos menores de 29 semanas, se realizó el cálculo de la edad gestacional por medio del nuevo test de Ballard. El nacimiento pretérmino se definió como la finalización del embarazo antes de la semana 37 de la gestación.

Tomando en cuenta la primera medición del peso registrado en gramos del recién nacido y por medio de las tablas de crecimiento para RN prematuro Fenton 2013, se percentilaron por edad gestacional y sexo, clasificándolos como pequeño para la edad gestacional a los recién nacidos que tuvieran un peso para la edad gestacional por debajo del percentil 10, peso adecuado entre los percentiles 11 a 89 y grande para edad gestacional por arriba del percentil 90.

Para la valoración de Apgar se tomó en cuenta los valores obtenidos de la calificación al minuto y a los cinco minutos del test evaluado por el pediatra al nacimiento, con escala del 0 al 10 según características observadas.

El destino del recién nacido al nacimiento a alojamiento conjunto, cunero de transición o a la unidad de cuidados intensivos, fue determinado por el pediatra en turno posterior a la evaluación completa del mismo.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio para evaluar el comportamiento de las variables de estudio y los patrones de asociación simple. Se usaron las pruebas de t-student, U Mann-Whitney, chi2 y exacta de Fisher, dependiendo del tipo de variable. El análisis de asociación entre TRA y complicaciones perinatales se hizo mediante una regresión logística simple y ajustada por aquellas potenciales variables confusoras observadas en el análisis exploratorio o referidas en la literatura. Se consideró que existía asociación significativa al observar un nivel de significancia (p) menor a 0.05 y un intervalo de confianza sin cruzar la unidad. Se usó el programa estadístico STATA versión 12.

Resultados

Se incluyeron 448 ciclos de fertilización in vitro/ICSI/PICSI con transferencia embrionaria, del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2016 en el Instituto Nacional de Perinatología, logrando 140 (31.25%) embarazos clínicos (embrión intrauterino con frecuencia cardíaca presente), de los cuales 6 fueron excluidos por no contar con expediente clínico completo, 17 por aborto del primer trimestre y 19 por pérdida en el seguimiento prenatal, por lo que se analizaron 98 embarazos que cumplieron con los criterios de inclusión, 73 (75.25%) embarazos únicos y 25 (25.51%) embarazos múltiples, 22 dobles y 3 triples.

Los 98 embarazos incluidos en el estudio, fueron analizados de manera separada dependiendo del número de fetos; embarazos únicos y embarazos múltiples (dobles y triples).

Embarazos únicos

Los embarazos únicos logrados por TRA (73) fueron comparados con 146 embarazos logrados de manera espontánea. En ambos grupos la edad media fue de 33 años, IMC 24.6 vs 26.1 kg/m² respectivamente con $p < 0.01$ y los antecedentes patológicos estuvieron presentes en el 43.8 vs. 41.1% del grupo con TRA vs espontáneos, sin diferencia significativa. (Tabla 1)

Los resultados perinatales fueron analizados por medio de un análisis bivariado en donde se observó en el grupo de TRA vs. embarazo espontáneo; una edad gestacional media al nacimiento de 38.4 vs 37.4 con $p < 0.05$, la vía de resolución del embarazo por cesárea fue similar en ambos grupos siendo de 59.7 vs. 62.3% y el APGAR al minuto y 5 minutos

Tabla 1. Características demográficas embarazos únicos ($n = 219$)

	Embarazo por TRA (n=73)	Embarazo espontáneo (n= 146)	p
Edad (años) ^a	33.3 ± 3.4	33.5 ± 3.45	NS
IMC (kg/m ²) ^a	24.6 ± 2.3	26.1 ± 4.4	< 0.01
Bajo peso (%)	0 (0)	1 (0.7)	
Normal (%)	35 (47.9)	70 (47.9)	
Sobrepeso (%)	37 (50.7)	49 (33.4)	< 0.01
Obesidad I (%)	1 (1.4)	15(10.3)	
Obesidad II (%)	0 (0)	5.6 (8)	
Obesidad III (%)	0 (0)	3 (2.1)	
Antecedentes patológicos (%)	32 (43.8)	60 (41.1)	NS

IMC índice de masa corporal, NS no significativo, DE desviación estándar.

* $P < 0.05$

^a media ± DE

fue de 7.7 vs. 7.6 y 8.9 vs 8.7 respectivamente, ninguno con significancia estadística.

Dentro de las complicaciones perinatales presentadas en los embarazos por TRA vs. embarazos espontáneos, se encontró una mayor prevalencia de presentar trastornos placentarios 8.21 vs. 2.05% (OR 4.33, 95% IC 1.05-17.86, $p < 0.05$) e hipotiroidismo subclínico 13.69 vs. 2.05% (OR 7.68, 95% IC 2.04-2.90, $p < 0.01$) en TRA.

Debido a que existieron complicaciones perinatales con poca frecuencia, se englobaron dentro de la clasificación de “otras complicaciones” las cuales fueron; 1 caso de trombocitopenia gestacional, 5 casos de intolerancia a los carbohidratos en el embarazo y 2 casos de histerectomía por hemorragia secundaria a acretismo placentario, encontrando una tendencia a presentar estas complicaciones en el grupo de TRA con 0.95 vs 4.79% (OR 2.48, 95% IC 0.86-7.14, p 0.092).

Por otra parte, en este mismo grupo de embarazos logrado por TRA, se observó una menor probabilidad de presentar RPM 4.10 vs. 17.12% (OR 0.21, 95% IC 0.06-0.72, p <0.05), RN prétermino 8.21 vs. 23.9% (OR 0.28, 95% IC 0.11 - 0.72, p <0.01) y RN con ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) 4.10 vs. 16.44% (OR 0.22, 95% IC 0.06 - 0.76, p <0.05) versus el grupo de embarazos espontáneos. (Tabla 2)

Al realizar un análisis múltiple ajustado por edad de la paciente, IMC previo al embarazo, factor endócrino alterado y antecedentes patológicos (exceptuando malformaciones congénitas por los pocos casos presentados), continuamos observando una prevalencia significativa para presentar hipotiroidismo subclínico (OR ajustado 8.88, 95% IC 2.08-37.81, p <0.01), así como menor probabilidad para recién nacido pretérmino (OR ajustado 0.19, 95% IC 0.05-0.68, p < 0.05) e ingreso a UCIN (OR ajustado 0.19, 95% IC 0.04- 0.86, p <0.05) en los embarazos por TRA.

Así mismo se observó en este grupo una tendencia a presentar menor RPM (OR ajustado 0.33, 95% IC 0.09-1.19, p 0.092) y mayores trastornos placentarios (OR ajustado 4.38 0, 95% IC 0.90-21.33, p 0.067). (Tabla 2)

Tabla 2. Resultados perinatales en embarazos únicos (n= 219)

	Embarazo por TRA (n=73)	Embarazo espontáneo (n= 146)	OR crudo (95% IC) p	OR ajustado (95% IC) p *
Complicaciones perinatales (%)	41 (56.1)	80 (54.8)	1.09(0.61 - 1.92); 0.76	1.43 (.72 -2.84); 0.298
<i>Trastornos hipertensivos (%)</i>	4(5.4%)	24 (16.44%)	0.29 (0.09-0.89); 0.31	0.50 (0.16-1.58); 0.241
<i>Diabetes gestacional (%)</i>	12 (16.43%)	14(9.59%)	1.88 (0.82-4.32); 0.134	1.66 (0.60-4.55); 0.32
<i>RPM (%)</i>	3 (4.10%)	25 (17.12%)	0.21 (0.06-0.72); 0.013	0.33 (0.09-1.19); 0.092
<i>Trastornos placentarios (%)</i>	6 (8.21%)	3 (2.05%)	4.33 (1.05-17.86); 0.042	4.38 0(0.90-21.33); 0.067
<i>APP (%)</i>	2 (2.73%)	10 (6.85%)	0.38 (0.08-1.82); 0.231	0.23 (0.02-1.96); 0.176
<i>RCIU (%)</i>	1 (1.36%)	5 (3.42%)	0.39 (0.04-3.46); 0.403	0.72 (0.07-6.92); 0.781
<i>Hipotiroidismo subclínico (%)</i>	10 (13.69%)	3 (2.05%)	7.68 (2.04-2.90); <0.01	8.88 (2.08-37.81); <0.01
<i>Otras (%)</i>	8 (10.95%)	7 (4.79%)	2.48 (0.86-7.14); 0.092	3.13 (1.01-9.69); 0.048
RN pretérmino (%)	6 (8.21%)	35 (23.97%)	0.28 (0.11 - 0.72); <0.01	0.19 (0.05-0.68); 0.011
Peso del RN ^a				
Bajo peso para EG (%)	15 (20.54%)	21 (14.38%)	1.48 (0.70 -3.09); 0.29	1.78 (0.76- 4.18); 0.18
Peso adecuado (%)	55 (75.34%)	114 (78.08%)	1	1
Grande para EG (%)	2 (2.73%)	11 (7.53%)	0.37 (0.08- 1.79); 0.21	0.49 (0.10- 2.39); 0.38
Malformaciones congénitas (%)^b	1 (1.36%)	6 (4.11%)	0.32 (0.03 - 2.78); 0.307	0.30 (0.03-2.60); 0.277
Destino RN UCIN (%)	3 (4.10%)	24 (16.44%)	0.22 (0.06 - 0.76); 0.017	0.19 (0.04 - 0.86); 0.032

RPM ruptura prematura de membranas, APP amenaza de parto pretérmino, RCIU restricción del crecimiento intrauterino, otros (hemorragia obstétrica, polihidramnios, histerectomía y trombocitopenia gestacional, RN recién nacido), ED edad gestacional, DE desviación estándar,

*OR ajustado por edad (años), IMC previo al embarazo (kg/m²), factor endócrino alterado y antecedentes patológicos.

^a regresión logística multinomial.

^b sin ajuste por factor endócrino por pocos casos observados

Embarazo múltiple

El grupo de los 25 embarazos múltiples logrados por TRA, fue comparado con 25 embarazos múltiples logrados de manera espontánea, siendo pareados por número de fetos (doble y triples). No se observaron diferencias significativas en la edad de la paciente, ni en el IMC, sin embargo, si se encontró significancia estadística en los antecedentes patológicos ($p < 0.05$) de los embarazos por TRA vs espontáneos. Los antecedentes patológicos reportados fueron 5 casos de endometriosis moderada a severa, 1 caso de adenocarcinoma de endometrio, 1 caso de síndrome de ovario poliquístico y 1 caso de hiperplasia endometrial compleja con atipia, en los embarazos por TRA. (Tabla 3)

Tabla 3. Características demográficas embarazos múltiples ($n = 50$)

	Embarazo por TRA ($n=25$)	Embarazo espontáneo ($n= 25$)	p
Edad (años)^a	32.12 ± 3.25	32.65 ± 3.05	NS
IMC (kg/m^2)^a	25.2 ± 2.62	26.26 ± 4.71	NS
Bajo peso (%)	1 (4%)	0 (0%)	
Normal (%)	9 (36%)	13 (52%)	
Sobrepeso (%)	13 (52%)	9 (36%)	NS
Obesidad I (%)	2 (8%)	1 (4%)	
Obesidad II (%)	0 (0)	1 (4%)	
Obesidad III (%)	0 (0)	1 (4%)	
Antecedentes patológicos (%)	12 (48%)	5 (20%)	0.029

IMC índice de masa corporal, NS no significativo, DE desviación estándar,

* $P < 0.05$

^a media ± DE

En el análisis de los embarazos múltiples, las complicaciones perinatales contaron como tal cuando al menos uno de los recién nacidos estuvo afectado.

En el análisis bivariado, no se encontró una mayor probabilidad de complicaciones perinatales en los embarazos logrados por TRA versus espontáneos 92 vs. 72% (OR 5.11, 95% IC 0.96 – 27.08, p 0.055), así mismo se observó una probabilidad significativa hacia menores ingresos de recién nacido a UCIN 32 vs. 68% (OR 0.24, 95% IC 0.07 – 0.79, p <0.05), a pesar de observarse una tendencia a presentar mayor amenaza de parto pretérmino 44 vs. 20% (OR 3.3, 95% IC 0.94 – 11.57, p 0.062) en este grupo de pacientes. (Tabla 4)

Se realizó un análisis múltiple ajustado por edad materna, IMC previo al embarazo, factor endócrino alterado y antecedentes patológicos en la mayoría de las complicaciones perinatales observadas (ver especificaciones en pie de tabla 4). Se observó en los embarazos por TRA una probabilidad significativa para presentar APP 44 vs 20% (OR ajustado 4.4; 95% IC 1.04 – 19.02, p <0.05); mientras que la complicación de ingreso a UCIN previamente significativa en el análisis bivariado, pierde significancia después del ajuste por las variables previamente mencionadas (OR ajustado 0.34; 95% IC 0.08 – 1.34, p 0.124) (Tabla 4)

Tabla 4. Resultados perinatales en embarazos múltiples (n= 50)

	Embarazo por TRA (n=25)	Embarazo espontáneo (n= 25)	OR crudo (95% IC) p	OR ajustado (95% IC) p *
Complicaciones perinatales (%)	23 (92%)	18 (72%)	5.11 (0.96 – 27.08); 0.055	7.043 (0.654 – 75.78); 0.654
Trastornos hipertensivos (%)	5 (20%)	3 (12%)	1.9 (0.40 – 9.04); 0.411	3.1 (0.49 – 20.06); 0.22
Diabetes gestacional (%)	2 (8%)	1 (4%)	2.17 (0.18 – 25.60); 0.53	1.84 (0.059 – 57.33); 0.726
RPM (%)	3 (12%)	3 (12%)	1.04 (0.19 – 5.74); 0.959	0.26 (0.01 – 4.62); 0.364
Trastornos placentarios (%) ^b	1 (4%)	1 (4%)	1.04 (0.61 – 17.61); 0.977	0.81 (0.04 – 16.37); 0.892
APP (%)	11 (44%)	5 (20%)	3.3 (0.94 – 11.57); 0.062	4.4 (1.04 – 19.02); 0.044
RCIU (%)	4 (16%)	2 (8%)	2.28 (0.37 – 13.76); 0.367	1.0 (0.10 – 9.82); 0.996
Hipotiroidismo subclínico (%)	3 (12%)	2 (8%)	1.63 (0.24 – 10.72); 0.608	2.22 (0.22 – 22.46); 0.497
Otras (%) ^c	2 (8 %)	4 (16%)	0.47 (0.79 – 2.87); 0.421	0.37 (0.57 – 2.45); 0.307
RN pretérmino (%)	18 (72%)	20 (80%)	0.77 (0.21 – 2.72); 0.687	1.68 (0.31 – 8.8); 0.539
Peso del RN				
Bajo peso para EG (%)	13 (52%)	14 (56%)	0.92 (0.30 – 2.78); 0.895	0.58 (0.15 – 2.18); 0.423
Peso adecuado (%)	12 (48%)	10 (40%)	1	1
Grande para EG (%)^c	0 (0%)	1 (4%)	-	-
Malformaciones congénitas (%)	1 (4%)	0 (0%)	-	-
Destino RN UCIN (%)	8 (32%)	17 (68%)	0.24 (0.07 – 0.79); 0.019	0.34 (0.08 – 1.34); 0.124

RPM ruptura prematura de membranas, APP amenaza de parto pretérmino, RCIU restricción del crecimiento intrauterino, otros (hemorragia + histerectomía, síndrome de transfusión fetal, óbito, colestasis intrahepática, corioamnionitis), RN recién nacido, ED edad gestacional, DE desviación estándar,

*OR ajustado por edad (años), IMC previo al embarazo (kg/m²), factor endócrino alterado y antecedentes patológicos.

^b trastornos placentarios no se pudieron ajustar por IMC, factor endocrino o edad por estar altamente correlacionados, solamente fueron ajustados por antecedentes patológicos.

^c otras complicaciones, fueron solamente ajustadas por edad e IMC por pocos casos observados

^d malformaciones y peso grande para edad gestacional no pudieron ser comparadas por grupo por pocos casos observados.

Discusión

En este estudio se compararon los resultados perinatales observados en embarazos con feto único y múltiple logrados por TRA versus embarazos espontáneos, realizando un análisis bivariado por grupos, así como un análisis múltiple ajustado por edad materna, factor endócrino alterado, IMC previo al embarazo y antecedentes patológicos las cuales fueron consideradas clínicamente confusoras.

Al analizar los embarazos con feto único, se observó que ambos grupos tuvieron características demográficas similares, con la excepción del IMC el cual fue significativamente menor en las pacientes con embarazos logrados por TRA ($p < 0.01$), como también ha sido encontrado otros autores. En nuestra institución los embarazos logrados por cualquier técnica de reproducción asistida tienen un control preconcepcional estricto y multidisciplinario, ya que, según el caso particular de cada paciente, hasta no lograr un control adecuado del factor o factores alterados, se procede a la búsqueda del embarazo. Mientras que los embarazos espontáneos son ingresados al instituto cuando se corrobora embarazo clínico, la diferencia del control preconcepcional llevado por la paciente sometida a TRA, podría explicar la discordancia en el índice de masa corporal entre ambos grupos¹⁶⁻¹⁷.

Al momento de realizar el análisis de los resultados, se calculó la significancia englobando todas las complicaciones perinatales analizadas aparte del cálculo de cada una de ellas.

Aunque no se observaron diferencias en la prevalencia de complicaciones perinatales entre ambos grupos, sí se observaron diferencias significativas específicamente a

presentar una mayor probabilidad de trastornos placentarios ($p < 0.05$) e hipotiroidismo subclínico ($p < 0.01$), así como una tendencia para presentar hemorragia obstétrica y hacer histerectomía en los embarazos logrados por TRA, como previamente ya ha sido observado en distintos estudios^{11,18,19}.

En el año 2015 Declecrq et al. publicó el estudio MOSART¹⁹ mostrando resultados perinatales de 334,628 nacimientos, de los cuales 11,271 fueron logrados por TRA, reportando que los embarazos únicos logrados por TRA tienen mayor riesgo para parto pretérmino y bajo peso para edad gestacional comparados con embarazos únicos en pacientes sin TRA o logrados espontáneamente; a diferencia de lo anterior, en nuestros resultados ajustados se observó una menor probabilidad de presentar recién nacido pretérmino ($p < 0.05$) e ingreso a UCIN ($p < 0.05$), así como una tendencia a presentar una menor RPM ($p = 0.092$) en el grupo de embarazos logrados por TRA comparado con los embarazos espontáneos. En las pacientes candidatas a TRA se realiza monitorización semestral para la detección de infecciones cervicovaginales, lo cual podría explicar la baja prevalencia de ruptura prematura de membranas y por consiguiente la menor presentación de recién nacido pretérmino e ingreso a UCIN.

Dentro del grupo de los embarazos múltiples las características demográficas de edad e IMC fueron similares entre los grupos, sin embargo se observó una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con antecedentes patológicos siendo de 48 vs 20%, en el grupo de embarazos logrados por TRA versus espontáneos ($p < 0.05$), sin tener incidencia sobre los resultados, dado que los antecedentes patológicos que presentaron las pacientes embarazadas por TRA, al igual que lo corrobora la literatura, no se asocian con nuestros resultados obtenidos.

Como es ampliamente conocido, el embarazo múltiple se puede asociar a un nacimiento antes del término, independientemente si este es logrado por alguna TRA o de manera espontánea^{12,20-22}, mismo que corroboramos ya que el 98% de los embarazos múltiples del estudio tuvieron resolución antes del término, independientemente del grupo, sin encontrar diferencia significativa entre los grupos.

En el análisis bivariado de los embarazos múltiples no se observó una mayor prevalencia de complicaciones perinatales entre los grupos, aunque si se observó mayor probabilidad de RN con necesidad de ingreso a UCIN ($p < 0.05$) en los embarazos logrados por TRA, dicha prevalencia pierde significancia en los resultados ajustados. Por lo anterior podemos concluir que, para el caso de embarazos múltiples, el hecho de haber sido logrado por TRA versus espontáneo, no influye en la probabilidad del ingreso a UCIN. Existen publicaciones previas donde corroboran al igual que en el presente estudio; resultados perinatales similares en los embarazos múltiples logrados por TRA versus embarazos espontáneos, atribuyéndose al hecho de tener un mejor cuidado prenatal^{19,20}.

Qin et al. 2016 así como Saravanan et al. 2017, reportan mayor riesgo de amenaza de parto pretérmino en los embarazos múltiples logrados por TRA versus embarazos espontáneos, al igual que fue observado en nuestro estudio posterior al ajuste de variables confusoras en el análisis múltiple, con una prevalencia significativa hacia la presentación de APP ($p < 0.05$), lo que no significó que necesariamente terminaron en parto pretérmino, ya que no encontramos significancia estadística hacia mayor prevalencia de RN pretérmino entre ambos grupos, lo cual probablemente puede ser explicado por el hecho de que las pacientes obtuvieron un manejo médico oportuno de

la amenaza de parto pretérmino, logrando evitar mayores nacimientos pretérmino en los embarazos por TRA.

En el presente estudio se analizó la variable de complicaciones perinatales en general, aparte de realizar el análisis de complicaciones perinatales específicas como ya se mencionó en los resultados. Tal como está publicado en la literatura^{12,20-23}, la prevalencia de complicaciones perinatales al comparar los embarazos múltiples logrados por TRA vs espontáneos varia ampliamente a favor de uno u otro. Al analizar las complicaciones perinatales en este estudio no se encontró diferencia significativa entre los grupos en la prevalencia de las mismas, como tampoco posterior al hacer el análisis ajustado por variables confusoras. Sin embargo, al momento de analizar complicaciones perinatales específicas, si fue encontrado que los embarazos logrados por TRA tienen mayor probabilidad de presentar APP, como previamente fue mencionado.

Los resultados del estudio tienen la limitante de haber sido obtenidos de un muestreo por conveniencia en los 3 años analizados; aparte de que la población de estudio en ambos grupos pertenece a un instituto de tercer nivel de atención, por lo que existe una selección per se de pacientes con embarazos de alto riesgo.

Conclusiones

En los embarazos con feto único, no solo no se observaron mayores complicaciones perinatales en los embarazos logrados por técnicas de fertilización asistida cuando fueron comparados con los embarazos logrados de manera espontánea, sino que los resultados nos orientan, en algunas complicaciones específicas, hacia una menor probabilidad de presentar ruptura prematura de membranas, recién nacido pretérmino e ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Así mismo tampoco se observó una mayor probabilidad de presentar complicaciones perinatales en general en los embarazos múltiples logrados por TRA, sin embargo, se observó una mayor probabilidad de presentar amenaza de parto pretérmino en este grupo de pacientes, sin encontrar repercusión clínica ya que no hubo diferencia significativa en la edad gestacional al nacimiento entre los grupos.

Si bien es cierto que en la literatura médica apoya el mayor riesgo de complicaciones perinatales asociadas a embarazos logrados por TRA, no así sucedió en el presente estudio donde se encontró menor probabilidad de presentar las complicaciones mencionadas anteriormente en los embarazos únicos, con lo cual se podría concluir que el hecho de tener un adecuado manejo multidisciplinario preconcepcional en el grupo de pacientes con embarazo logrado por TRA, tiene mayor peso en los resultados perinatales que una técnica de fertilización asistida.

Hacemos énfasis en la importancia del control preconcepcional en todos los grupos de pacientes independientemente de la manera como se logró el embarazo, para que de manera preventiva se eviten las complicaciones perinatales.

La muestra estudiada en el presente estudio no fue calculada ya que nos propusimos estudiar las complicaciones perinatales de todos los embarazos logrados por TRA entre los años 2014 y 2016, e intentamos compararlas con una población de pacientes con embarazos logrados de manera espontánea controlados por edad y fecha de nacimiento del RN. Sin embargo, se necesitan estudios con similares con un mayor número de pacientes y/o realizar estudios longitudinales con el cálculo de una mayor muestra de pacientes.

Bibliografia

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;312(8085):366-367.
2. Steptoe PC, Edwards RG. reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976;1(7965): 880-882.
3. Dyer S., Chambers G.M., De Mouzon J., et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1588–1609.
4. Suderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance-United States,2014. *MMWR Surveill Summ* 2017;66(No. SS-6):1-24.
5. Zegers F., Schwarze E., Crosby J. Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American Registry,2014.*JBRA Assist Reprod.* 2017;21(3):164-175.
6. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med.* 2002; 346:731-737.
7. Tandberg A, Klungøy K, Romundstad LB, et al. Pre-eclampsia and assisted reproductive technologies: consequences of advanced maternal age, interbirth intervals, new partner and smoking habits. *BJOG* 2015;122(7): 915–922.
8. Heisey AS, Bell EM, Herdt-Losavio ML, Druschel C. Surveillance of congenital malformations in infants conceived through assisted reproductive technology or

- other fertility treatments. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103(5):119-126.
9. Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J, et al. Assisted reproductive technology and birth defects among liveborn infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000-2010. *JAMA Pediatr* 2016; 170(6):1-23.
 10. Heisey AS, Bell EM, Herdt-Losavio ML, Druschel C. Surveillance of congenital malformations in infants conceived through assisted reproductive technology or other fertility treatments. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103(2):119-124.
 11. Sabban H., Zakhari A., Patenaude V. et al. Obstetrical and perinatal morbidity and mortality among in-vitro fertilization pregnancies: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet*.2017;296(1): 107–113.
 12. Saravanan S, Loganathan M. Perinatal outcome of multiple pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(6):2226-2230.
 13. Luke B, Brown MB, Wantman E. Factors associated with monozygosity in assisted reproductive technology pregnancies and the risk of recurrence using linked cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(3):683-689.
 14. Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW, et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2218-2225.
 15. Barros DJC, Alvarado MLM, Gorbea CV, et al. Resultados perinatales de embarazos por fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIVTE): un estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74(12):626-639.

16. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;6: 35141.
17. Declercq E, Luke B, Belanoff C, et al. Perinatal Outcomes Associated with Assisted Reproductive Technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *Fertil steril.* 2015;103(4):888-895.
18. Stubblefield P., Coonrod D., Reddy U., et al. The clinical content of preconception care: reproductive history. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199 (6): 373-383.
19. Borowski K., Brost B., Stewart E., et al. Preconception risk stratification before fertility care. *Fertil Steril.* 2015; 104(1): 28-31.
20. Boulet SL, Schieve LA, Nannini A, et al. Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. *Human Reproduction.* 2008; 23:1941–8.
21. Qin J., Wang H., Sheng X., et al. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;105(5): 1180-1992.
22. Qin J., Wang H., Sheng X., et al. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* 2015; 103(6): 1142-1508.

23. Geisler M., O'Mahony A., Meaney S. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181: 78-83.