

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO-
OBSTETRICIA NÚM. 3, “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES
SÁNCHEZ”.
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS:

**COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES EN EMBARAZOS
OBTENIDOS POR FERTILIZACIÓN IN VITRO VS EMBARAZOS
ESPONTÁNEOS DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD NÚMERO
3 HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA “DR. VÍCTOR MANUEL
ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA.**

NÚMERO DEL REGISTRO: R-2019-3504-022

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRÍCIA

PRESENTA: DR. OMAR ALEJANDRO CRUZ SANTANDER

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DR. JESÚS GUILLERMO PÉREZ FONSECA

CIUDAD DE MÉXICO

JULIO DE 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.

Dedicatoria

La presente tesis está dedicada primero que nada a mis padres, Doctor Santiago de Jesús Cruz Zapata, por todo el apoyo a lo largo de estos años, que este logro obtenido es compartido con él y con toda la familia. A mi mamá Argelia Patricia Santander Serrano, por siempre estar conmigo, por siempre saber que decir y como encontrar la forma de que me sienta mejor; que me ha ayudado a ser un mejor médico y en general mejor ser humano.

A mis hermanos Hugo, Andrea y José Andrés por su compañía y grandes momentos que hemos pasado juntos a lo largo de nuestras vidas.

A Hernán José Cruz González, por todo el apoyo que me ha dado, por toda la ayuda y acompañamiento durante estos 4 años, ya que sin él este proceso de especialización y esta tesis hubieran sido de una forma muy diferente y mucho más complicada para mí.

A todas las personas que han estado conmigo en este proceso denominado residencia médica y que han hecho de estos años una experiencia inolvidable, que nunca olvidaré.

Agradecimientos

Al Dr. Jesús Guillermo Pérez Fonseca, Asesor de tesis quien estuvo guiándome académicamente con su experiencia y profesionalismo, gracias por la paciencia y orientación.

A la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Gineco-Obstetricia Número 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez”. Centro Médico Nacional La Raza, por ser la sede de todo el conocimiento adquirido en estos años.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ
DIRECTOR DE EDUCACIÓN EN INVESTIGACION EN SALUD

DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO
JEFE DE DIVISIÓN DE DIVISIÓN EN SALUD

DR. JUAN ANTONIO GARCÍA BELLO
JEFE DE DIVISIÓN EN INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JESÚS GUILLERMO PÉREZ FONSECA
ASESOR DE TESIS

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Jesús Guillermo Pérez Fonseca

Área de adscripción: Servicio de obstetricia de la Unidad Médica de Alta
Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia 3
“Hospital Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”
Centro Médico Nacional La Raza

Domicilio: Avenida Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La
Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP
02990.

Teléfono celular: 57245900

Correo electrónico: pazkacio74@hotmail.com

Matrícula IMSS 98367359

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Nombre: Omar Alejandro Cruz Santander

Área de adscripción: Residente de tercer año de ginecología y obstetricia de la
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y
Obstetricia 3 “Hospital Víctor Manuel Espinosa de los Reyes
Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza

Domicilio: Avenida Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La
Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono celular: 57245900

Correo electrónico: omarcruzsantander@gmail.com

Matrícula IMSS 97155271



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3504.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEJ 009 2018072

FECHA Miércoles, 15 de mayo de 2019

Dr. JESUS GUILLERMO PEREZ FONSECA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES EN EMBARAZOS OBTENIDOS POR FERTILIZACIÓN IN VITRO VS EMBARAZOS ESPONTÁNEOS DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD NÚMERO 3 HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOZA DE LOS REYES SÁNCHEZ" CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional
R-2019-3504-022

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Rosa María Arce Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

Índice	7
Resumen	8
Marco Teórico	10
Planteamiento del Problema	16
Justificación	17
Objetivo(s)	17
Hipótesis	19
Material y Métodos	19
Descripción general del Estudio	21
Tamaño de Muestra	22
Variables	22
Análisis estadístico	27
Aspectos Éticos	28
Resultados	29
Discusión	42
Conclusiones	46
Cronograma de actividades	48
Referencias Bibliográficas	49
Anexo 1	53
Anexo 2	54

**COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES EN EMBARAZOS
OBTENIDOS POR FERTILIZACIÓN IN VITRO VS EMBARAZOS
ESPONTÁNEOS DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD NÚMERO
3 HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA “DR. VÍCTOR MANUEL
ESPINOZA DE LOS REYES SÁNCHEZ” CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA.**

Dr. Omar Alejandro Cruz Santander Dr. Jesús Guillermo Pérez Fonseca

RESUMEN

Antecedentes: La infertilidad afecta a 1 de cada 8 parejas. Durante el 2014 en México se realizaron 9,221 técnicas de reproducción asistida, con una tasa de 76.6 ciclos por millón de personas. Se han publicado estudios que cuestionan el riesgo de los embarazos conseguidos de esta forma respecto a la salud de la paciente y del recién nacido.

Objetivo: Comparar la tasa de complicaciones obstétricas y perinatales de los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* en relación con los embarazos espontáneos en un periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2018 de la unidad médica de alta especialidad número 3 hospital de ginecología y obstetricia “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, longitudinal, analítico, observacional. Se revisaron los registros clínicos de las pacientes atendidas en la UMAE con antecedente de fertilización *in vitro* vs pacientes que lograron su embarazo de manera espontánea de enero de 2015 a diciembre de 2018. Se comparó la incidencia de inserción anómala de placenta, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHE), diabetes gestacional, cesáreas, nacimiento pretérmino, bajo peso al nacimiento, óbito, malformaciones fetales e ingreso a terapia intensiva neonatal. Se realizó estadística con medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias simples y proporciones, X² o prueba exacta de Fisher; t de Student o U

de Mann Whitney, modelo de regresión logística, se calcularon razón de momios con intervalos de confianza del 95%. Se utilizó paquete estadístico SPSS V.20.0.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 181 pacientes: 61 pacientes con embarazo mediante fertilización *in vitro*, y 120 pacientes con embarazo espontáneo. Las pacientes con FIV tuvieron significativamente mayor edad (39.2 ± 5.7 vs 36.3 ± 6.9 años, $p= 0.024$), mayor frecuencia de embarazo gemelar (65.6% vs 45.8%, $p= 0.012$), mayor frecuencia y gravedad de EHE ($p= 0.001$), mayor frecuencia de hipotiroidismo (29.5% vs 10.8%, $p= 0.002$), de obesidad (8.2% vs 0.8%, $p= 0.009$), de diabetes gestacional (26.2% vs 14.2%, $p= 0.047$); así como RN de menor edad (34.5 ± 3.3 vs 36.0 ± 2.9 SDG, $p= 0.003$) y menor peso de los RN cuando hubo productos gemelares (650 grs, $p= 0.012$) que las embarazadas de forma espontánea. No hubo diferencia significativa en la frecuencia peso bajo, malformaciones, inserción anómala de placenta. No obstante, en el análisis multivariado la FIV sólo mostró un incremento significativo de la probabilidad de EHE (RM 2.1, IC 95% 1.05 a 4.3, $p = 0.036$), acompañado de la edad y la obesidad. No fue el caso para la probabilidad de diabetes gestacional, RN con Capurro ≤ 35 SDG ni peso bajo.

Conclusiones: Las pacientes con FIV tuvieron, frecuencia de embarazo gemelar, hipotiroidismo, obesidad, diabetes gestacional, frecuencia y gravedad de EHE, así como RN de menor edad y menor peso de los RN cuando fueron gemelares. En el análisis multivariado la FIV sólo mostró un incremento significativo de la probabilidad de enfermedad hipertensiva del embarazo

Palabras clave: Fertilización *in vitro*, complicaciones obstétricas, complicaciones perinatales, embarazos espontáneos.

ANTECEDENTES

La infertilidad afecta alrededor de 7.5 millones de mujeres en Estados Unidos de América y aproximadamente 1 de cada 8 parejas tienen problemas para lograr o mantener un embarazo a término. Las técnicas de reproducción asistida son usadas para tratar la infertilidad e incluyen medicamentos que estimulan la ovulación de uno o más ovocitos y la fertilización *in vitro* que incluye estimulación ovárica, seguido de retirar los ovocitos y subsecuentemente fertilizarlo con esperma en el laboratorio, desarrollar los embriones y transferirlo al útero. ¹

En 1978 se reportó el primer nacimiento exitoso mediante fertilización *in vitro*. Los resultados demostraron esta técnica de reproducción asistida como alternativa de tratamiento en parejas con infertilidad que no habían logrado embarazos con tratamientos convencionales. A partir de este reporte se mejoraron las condiciones de tratamiento clínico y de laboratorio al demostrar mayor tasa de embarazos. Además, se crearon nuevos centros de reproducción asistida que hicieron más accesible la técnica y se incrementó de forma sorprendente, el número de procedimientos de fertilización *in vitro* con en todo el mundo. La fertilización *in vitro* también puede ser combinada con la inyección espermática intra citoplasmática, que es una técnica para la fertilización del ovocito inyectando el esperma directamente al citoplasma del ovocito. Actualmente ha ganado popularidad esta técnica que, en el año 2012, en Estados Unidos, el 93.3% de las técnicas de reproducción asistida con infertilidad masculina fueron realizadas con este procedimiento y en un 66.9% de los casos sin infertilidad masculina. ¹

En algunas ciudades de Europa del 2 al 3% de los recién nacidos vivos son por embarazos con técnicas de reproducción asistida. Hasta el año 2000, en Estados Unidos se habían reportado 99,989 ciclos de reproducción asistida, de los cuales 73,406 correspondieron a fertilización *in vitro* y representaron 1% de los recién nacidos vivos. ^{2,3}

En el año 2003, el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida reportó 21,034 procedimientos, de los cuales 14.5% (3,057) se realizaron en México (la fertilización *in vitro* representó 23.8% de la totalidad).⁴

Durante el año 2014 en México se realizaron 9,221 técnicas de reproducción asistida, con una tasa de 76.6 ciclos por millón de personas. Se ha demostrado una tendencia en Latinoamérica en los últimos años a la disminución del número de embriones transferidos para disminuir la tasa de embarazos múltiples en el mismo camino que los objetivos de las asociaciones de reproducción asistida en el mundo.⁵

Con el aumento exponencial en el número de embarazos con las técnicas de reproducción asistida, se inició la publicación de estudios que cuestionaban el riesgo de embarazos, respecto a la salud de la paciente, del recién nacido y, en general, de los resultados perinatales.⁶

En 1985 se publicó el primer estudio que comprobó resultados perinatales adversos en embarazos con fertilización *in vitro*, los cuales demostraron mayor incidencia de nacimientos pretérmino y bajo peso al nacimiento. A partir de este estudio surgieron otras publicaciones relacionadas con los resultados perinatales en embarazos con dicha técnica, estos se compararon con embarazos espontáneos y se encontraron resultados controvertidos, como: mayor incidencia de nacimientos pretérmino, bajo peso al nacimiento, mortalidad perinatal, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, diabetes gestacional, óbitos, malformaciones fetales, placenta previa, mayor índice de cesáreas y admisión a terapia intensiva neonatal, entre otros.⁷

Algunos autores atribuyen los resultados adversos al aumento en el número de embarazos múltiples de pacientes mayores de 35 años y a los antecedentes de infertilidad. Un estudio comparó las complicaciones perinatales y obstétricas en embarazos normales vs infertilidad. El estudio reportó un riesgo aumentado en embarazos con infertilidad como sangrado del primer trimestre, inserción anómala

placentaria y mayor mortalidad. Sin embargo, hay una ausencia de información en la incidencia de los resultados perinatales en pacientes con infertilidad tratadas mediante FIV (fertilización in vitro). En dicho estudio justifican las posibles diferencias entre un grupo y otro a la edad media de las pacientes, además de los embarazos de alto orden fetal, con los riesgos ya conocidos que aumentan a un embarazo.^{8,9}

Estudios previos han consistentemente demostrado que los tratamientos de infertilidad materna están asociados con resultados perinatales adversos en embarazos únicos, los cuales incluyen preeclampsia, bajo peso al nacimiento, parto pretérmino, inserción anómala de placenta, y muerte fetal. Se ha corroborado que la tasa de mortalidad fetal es mayor no sólo en relación con embarazos de alto orden, sino también en embarazos con feto único. Los mecanismos para esta asociación no se conocen, se piensa que es debido a una disfunción placentaria, atribuida al óvulo de una mujer infértil, la manipulación del embrión o la estimulación endometrial secundaria a la hiperestimulación ovárica.^{5,10}

Se ha reportado que además de los riesgos perinatales que pueden presentar los bebés de madres con técnicas de infertilidad, los riesgos metabólicos también se encuentran aumentados, principalmente obesidad, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2.¹

En México se publicó un estudio no controlado en relación con los resultados perinatales de un programa de reproducción asistida, que reportó hallazgos similares con publicaciones internacionales vinculadas con la tasa de implantación, fertilización y resultados perinatales. Por lo tanto, se decidió hacer un estudio comparativo para valorar los resultados perinatales de los embarazos mediante fertilización *in vitro*, para tener antecedentes experimentales en la población mexicana, realizar mejor planeación de estos y dar el consejo perinatal más exacto a las pacientes que elijan esta técnica de reproducción asistida.⁴

Un meta análisis de 15 estudios encontró que el RR (riesgo relativo) de presentar enfermedad hipertensiva del embarazo con antecedente de FIV fue 1.49 (95% IC {Índice de Confianza} 1.39 – 1.59) en comparación con embarazos espontáneos. En embarazos gemelares los resultados no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, no se puede asegurar mayores tasas de esta complicación por las características de las pacientes que ameritaron tratamientos de fertilidad con mayor edad o antecedente de síndrome de ovario poliquístico.¹¹

Varios estudios han demostrado la asociación de diabetes gestacional en embarazos logrados con técnicas de reproducción asistida con RR de 1.48 (IC 95% 1.33 – 1.66). El riesgo incrementado podría deberse a la edad de las pacientes al momento de requerir TRA (técnicas de reproducción asistida), otros estudios sugieren que el diagnóstico de infertilidad puede conferir un riesgo, sin embargo, a pesar de que se han realizado múltiples estudios controlados con los factores de riesgo previos, la asociación de TRA con DMG (diabetes gestacional) se mantiene, lo que indica que las TRA por sí mismas contribuyen a causar alteraciones a nivel molecular que predisponen el desarrollo de DMG.¹¹

En el estudio realizado por Barros Delgadillo, que es uno de los pocos estudios realizados en población mexicana, encontraron diferencias significativas en edad gestacional y Capurro, sin embargo, no reportaron diferencias entre complicaciones maternas o amenazas de parto pretérmino, además de que no encontraron aumento en complicaciones obstétricas o perinatales.²

La literatura previa ha demostrado que en los embarazos con fertilización in vitro son más comunes los partos pretérminos, sin embargo, la causa no se ha especificado en muchos de esos estudios, ni se establece la división entre parto pretérmino espontáneo e inducido por causas maternas. En el año 2017 un meta análisis mostró que existen riesgos desde el primer trimestre en la implantación placentaria y la transferencia de embriones, que pueden ocasionar resultados adversos en relación con la prematuridad, con peores resultados adversos maternos

y fetales en las pacientes con antecedente de FIV, se sugiere que el desarrollo placentario juega un papel protagónico en la patogénesis de los partos pretérmino en pacientes con infertilidad.¹²

En los métodos de fertilización *in vitro* de la actualidad, se seleccionan las mejores condiciones para lograr un embarazo fructífero y con las mejores condiciones maternas posibles, esto a diferencia de un embarazo no planeado tendría mejores resultados tanto maternos como fetales, sin embargo los estudios previos han demostrado diferentes posturas ante estos temas, se debe considerar las diferencias económicas y de edad de muchos de estos casos, sin embargo aún hoy en día no se conocen los mecanismos exactos mediante los cuales los embarazos con FIV, se han relacionado con peores resultados perinatales.¹³

Una parte importante de la fertilización *In vitro* es la cantidad de embriones transferidos, se ha demostrado que a mayor número se asocia con tasas de éxito mayores, sin embargo también se ha demostrado que la transferencia de múltiples embriones, conlleva mayores probabilidades de embarazos múltiples con las complicaciones ya ampliamente descritas de este tipo de embarazos, como mayor prematuridad, vía de resolución del embarazo, tiempo de estancia en terapia intensiva pediátrica y complicaciones maternas. Se han reportado complicaciones en embarazos gemelares tanto en embarazos con infertilidad como en embarazos espontáneos, en la mayoría de los estudios sin diferencia significativa, sin embargo un estudio de 2016 demuestra mayor tasas del síndrome del gemelo desaparecido en embarazos gemelares espontáneos vs los obtenidos con FIV (18.2% vs 12.6% respectivamente).^{14, 15}

En una revisión de 19 artículos, las malformaciones fetales se presentaron con mayor frecuencia en grupos de embarazadas mediante FIV en un rango de 0 a 9.5%, en comparación con el grupo control, sin embargo, al comparar grupos de pacientes con embarazos múltiples, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Cuando los datos de 16 estudios que involucraron 28,524 bebés

obtenidos mediante FIV y 2, 520, 988 obtenidos mediante embarazos de forma espontánea, fueron analizados, se encontró un odds ratio (OR) para todos los estudios de 1.29 (IC 95% 1.01 – 1.67).¹⁶

En otro estudio donde se compararon malformaciones fetales en tres grupos de pacientes, (embarazo espontáneo, embarazos espontáneos con antecedente de infertilidad y con tratamientos de infertilidad) se reportó un aumento en la tasa de malformaciones en embarazos únicos con antecedente de infertilidad en relación con los embarazos logrados espontáneamente OR 1.2 (IC 95% 1.07 a 1.35) en especial malformaciones en genitales clínicamente evidentes, sin embargo tampoco se encontraron diferencias significativas en relación a embarazos múltiples. Concluyen que los tratamientos hormonales pueden estar relaciones con las malformaciones en genitales reportadas y justifican sus resultados, tomando en cuenta que los antecedentes de infertilidad y patologías previas en el grupo de pacientes con tratamientos de infertilidad interfieren en los resultados obtenidos.¹⁷

Se sabe bien que en muchos artículos previos los riesgos maternos y fetales se encuentran incrementados, en pacientes con infertilidad en comparación con embarazos espontáneos, sin embargo, también se ha demostrado no existen complicaciones en la primera etapa de la vida en bebés obtenidos mediante técnicas de reproducción asistida, se necesitan estudios adicionales para entender la posible relación y encontrar medidas preventivas, para mejorar las condiciones en estos embarazos considerados de alto riesgo.¹⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los embarazos adquiridos a mayor edad materna y las tasas de infertilidad han ido en aumento en el mundo y en nuestro país, aunado a que se ha observado que los embarazos obtenidos mediante técnicas de reproducción asistida de alta complejidad han reportado resultados discordantes respecto a las complicaciones que conllevan comparados con los embarazos de forma espontánea, se desconoce las repercusiones que pueden presentar este tipo de embarazos tanto maternas como fetales que cada día son más frecuentes en nuestra sociedad.

En México no existen considerables estudios que nos demuestren la asociación de las complicaciones obstétricas y perinatales comparados con embarazos obtenidos de forma espontánea. Basados en la revisión de la literatura se ha percibido que el nacimiento pretérmino, el bajo peso al nacimiento, la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, la diabetes gestacional, número de óbitos, las malformaciones fetales, la inserción anómala de placenta, la tasa de cesáreas y la admisión a terapia intensiva neonatal pueden tener diferencia significativa entre estos embarazos, por lo que identificar oportunamente estas complicaciones podría permitir incidir sobre aquellas que son modificables o prevenibles así como llevar a cabo una vigilancia más estrecha durante el embarazo, para mejorar los resultados y mejorar en lo posible, la calidad de vida tanto de la madre como el recién nacido.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la tasa de complicaciones obstétricas y perinatales de los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* comparadas con los embarazos espontáneos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 “Hospital Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza en un periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2018 en el Hospital de Ginecoobstetricia 3?

JUSTIFICACIÓN

La pareja infértil comprende un área de estudio importante en la obstetricia de la actualidad, debido que al conseguir un embarazo muchas veces se convierte en un embarazo que amerita una supervisión más estricta comparada con otras mujeres que lograron el embarazo sin requerir de dichos procedimientos de alta complejidad.

La justificación de este estudio se basa en la identificación de las complicaciones asociadas a embarazos tanto obstétricas como perinatales logrados mediante fertilización *in vitro*, el poder identificar y describir que tanto se aumenta su tasa en comparación con embarazos logrados de forma espontánea. Esto con la finalidad de una detección oportuna de los mismos que permita un control prenatal más estricto en dichas pacientes, con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones neonatales y maternas que podrían repercutir en la calidad de vida futura de los pacientes y poder establecer la asociación entre todas estas patologías, así como el poder desarrollar tratamientos o alternativas para disminuir su frecuencia.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Comparar la tasa de complicaciones obstétricas y perinatales de los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* en relación con los embarazos espontáneos en un periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2018 de la unidad médica de alta especialidad número 3 hospital de ginecología y obstetricia “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza*.

*= Ajustando por embarazos múltiples, edad materna, obesidad, miomatosis uterina, hipotiroidismo y otras variables potencialmente confusoras.

Objetivos específicos:

1. Comparar la incidencia de inserción anómala de placenta en los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* y espontáneos.
2. Comparar la incidencia de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo en los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* y espontáneos.
3. Comparar la incidencia de diabetes gestacional en los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* y espontáneos.
4. Comparar la incidencia de cesáreas en los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* y espontáneos.
5. Comparar la incidencia de nacimiento pretérmino en los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* y espontáneos.
6. Comparar la incidencia de bajo peso al nacimiento en los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* y espontáneos.
7. Comparar la incidencia de óbito en los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* y espontáneos.
8. Comparar la incidencia de malformaciones fetales en los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* y espontáneos.
9. Comparar la incidencia de ingreso a terapia intensiva neonatal en los embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* y espontáneos.

Objetivos secundarios:

1. Identificar el tipo de infertilidad primaria o secundaria en las pacientes que lograron el embarazo por fertilización *in vitro*.
2. Describir la edad materna y número de embarazo de alto orden fetal en el estudio, hipotiroidismo, miomatosis uterina, obesidad.
3. Describir la frecuencia de: nacimiento pretérmino, bajo peso al nacimiento, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, diabetes gestacional, óbitos, malformaciones fetales clínicamente evidentes, inserción anómala de placenta, cesáreas y admisión a terapia intensiva neonatal.

HIPÓTESIS:

La tasa de complicaciones obstétricas y perinatales de las pacientes con embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* será significativamente mayor comparadas con los embarazos obtenidos de forma espontánea en la unidad médica de alta especialidad número 3 hospital de ginecología y obstetricia “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 “Hospital Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza en un periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2018.

Tipo de investigación: Clínica.

Tipo de diseño:

De acuerdo con el grado de control de la variable predictora: observacional.

De acuerdo con el objetivo que se busca: analítico.

De acuerdo con el momento en que se obtuvieron los datos: retrospectivo.

De acuerdo con el número de veces que se miden las variables: longitudinal.

Universo de trabajo: Expedientes de las pacientes atendidas con antecedente de embarazo obtenido por fertilización *in vitro* y expedientes de embarazo espontáneo

en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 “Hospital Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza en un periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2018.

Lugar del estudio: Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 “Hospital Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza en un periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes sometidas a fertilización ya sea *in vitro* (grupo de estudio) pacientes que se embarazaron de manera espontánea (grupo control).

Todas ellas: pacientes que no se conocían portadoras de alguna de las enfermedades preexistentes agregadas al embarazo como: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, nefropatías, cardiopatías y enfermedades de la colágena, otras.

Pacientes atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo comprendido de enero 2015 a diciembre 2018.

Criterios de exclusión

Pacientes que no llevaron control prenatal completo.

Pacientes en que la resolución del embarazo no se realizó en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo comprendido de enero 2015 a diciembre 2018.

Pacientes con registros clínicos incompletos en las variables a evaluar.

Pacientes cuyos embarazos se resolvieron antes de las 26 semanas.

Forma de selección de las participantes

Para las pacientes con fertilización *in vitro* se trata de todas las pacientes que cumplieron los criterios de selección.

Para las pacientes con embarazo espontáneo se realizó un muestreo no aleatorizado de casos consecutivos por conveniencia.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se acudieron a los censos del servicio de perinatología y medicina materno fetal en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional “La Raza” donde se identificaron los ingresos en el periodo de tiempo de enero de 2015 a diciembre de 2018 por embarazo por fertilización *in vitro* que cumplan los criterios de selección. Posteriormente, con los mismos criterios, se seleccionó un número que sea el doble de pacientes que hayan conseguido el embarazo de forma espontánea. Se llenaron las hojas de recolección de datos para las variables del estudio y una base de SPSS.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiaron 61 expedientes de las pacientes atendidas con antecedente de embarazo obtenido por fertilización *in vitro* y 120 expedientes con embarazo espontáneo

VARIABLES

Variable predictora

	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Forma de embarazo	Forma mediante la cual se logra el estado gravídico de la mujer, el cual transcurre entre la implantación del cigoto en el útero, hasta el momento del parto, con una duración de 40 semanas desde el primer día de la última menstruación o 38 semanas desde la fecundación. ¹⁹	Para fines de este proyecto la reportada en la historia clínica y/o hoja de ingreso.	Cualitativa	Nominal Espontáneo vs fertilización in vitro

Variables de resultado

	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad gestacional	Se define como aquel que tiene lugar a partir de la semana 20.1 y la 36.6 semanas de gestación o con un peso igual o mayor de 500 gr y que respira o manifiesta signos de vida. ²⁰	La reportadas en la nota de nacimiento del servicio de pediatría.	Cuantitativa	Continua (semanas de gestación)
Bajo peso al nacimiento	Peso del bebé inmediatamente después de su nacimiento menor de percentil 10. ²¹	El reportado en la nota de nacimiento del servicio de pediatría.	Cualitativa	Nominal (si o no)
Óbito	Es la muerte del producto de la concepción antes de la expulsión o su extracción completa del cuerpo de la madre independientemente de la duración del embarazo. ²⁰	La reportada en la nota prequirúrgica o postquirúrgica	Cualitativa	Nominal (si o no)
Malformaciones fetales clínicamente evidentes	Malformaciones presentes al nacimiento y que se originan en las primeras semanas de gestación por factores que actúan alterando o deteniendo el desarrollo embriológico. ²²	La reportadas en la nota de pediatría, con malformaciones clínicamente evidentes.	Cualitativa	Nominal (si o no)

Ingreso a terapia intensiva neonatal	Paciente que amerita vigilancia y cuidados en el servicio de terapia intensiva neonatal.	La reportada en la nota de ingreso a UCIN.	Cualitativa	Nominal (si o no)
Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo	Padecimiento caracterizado por la elevación de las cifras tensionales mayor o igual a 140/90 mm/Hg que aparece después de la semana 20 de gestación hasta la semana 6 del puerperio. ²³	La reportadas en la nota inicial y de la nota médica a partir de la semana 20 de embarazo	Cualitativa	Nominal (si o no)
Diabetes gestacional	Padecimiento caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo diagnosticado después del primer trimestre y que puede o no resolverse después del embarazo. ²⁴	La reportada en la nota inicial y en promedio a partir de que la paciente estaba embarazada	Cualitativa	Nominal (si o no)
Inserción anómala de la placenta	Conjunto de anomalías ocasionadas por una inadecuada inserción o invasión placentaria y que se asocian con un	La reportada en la nota postquirúrgica	Cualitativa	Nominal (si o no)

	incremento notable en la morbilidad y mortalidad para el binomio. ²⁵			
Cesárea	Procedimiento quirúrgico mediante el cual el feto y los anexos ovulares son extraídos después de la semanas 28 de gestación a través de una incisión en el abdomen y en el útero. ²⁶	La reportada en la nota postquirúrgica	Cualitativa	Nominal (si o no)

Variables potenciales confusoras

	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Embarazo múltiple	Presencia de dos o más fetos dentro del útero. ²⁷	Lo reportado en de la hoja postquirúrgica	Cualitativa	Nominal (si o no)
Edad materna	Edad cronológica en años cumplidos por la madre al momento de la interrupción del embarazo. ²¹	La reportada en la nota de ingreso.	Cuantitativa	Continua (años)
Miomatosis uterina	Tumores benignos del músculo liso del útero de tamaño variable asociados a periodos menstruales abundantes, síntomas de	Lo reportado en la nota postquirúrgica	Cualitativa	Nominal (si o no)

	compresión y ocasionalmente dolor. Dependientes de estrógenos y progesterona. ²⁸			
Hipotiroidismo	Enfermedad endocrina, causada por una inadecuada acción de las hormonas tiroideas, principalmente por disminución en la síntesis y secreción de estas y ocasionalmente por resistencia periférica a las hormonas tiroideas. ²⁹	La reportada en la nota de ingreso.	Cualitativa	Nominal (si o no)
Obesidad	Enfermedad sistémica, crónica, progresiva y multifactorial que se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa. Se clasifica con base en el índice de masa corporal (IMC) que se define como el peso en kg dividido por la talla expresada en metros y elevada en cuadrado, $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. ³⁰	Lo reportado en la historia clínica de la paciente.	Cualitativa	Nominal (si o no)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva aplicando las medidas de tendencia central (media, o moda y mediana), medidas de dispersión (desviación estándar, mínimo, máximo y para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes.

En estadística inferencial para comparar entre el grupo de mujeres que se embarazaron espontáneamente contra las que lo hicieron por fertilización *in vitro*: para las variables cualitativas se usaron X² o prueba exacta de Fisher; y la prueba de t de Student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas.

Para evaluar la probabilidad de que se presenten complicaciones obstétricas y perinatales según la forma de obtención del embarazo, ajustado por embarazos múltiples, edad materna, obesidad, miomatosis uterina, hipotiroidismo y otras variables potencialmente confusoras, se realizó un modelo de regresión logística y se calculó la razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95%. Se usó paquete estadístico SPSS V.20.0 y consideró significativa una $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como investigación sin riesgo ya que se trata de revisión retrospectiva de expedientes.

Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Los pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, se espera que los resultados nos permitan conocer mejor la enfermedad; y, dado que se trata de revisión retrospectiva de expedientes en que la confidencialidad se resguardará de manera estricta, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta expreso para tal fin.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta. Hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, se autorizó por los comités de ética en investigación y al de investigación en salud permitir que se lleve a cabo sin consentimiento informado.

Para las pacientes con fertilización *in vitro* se trata de todas las pacientes que cumplan los criterios de selección. Para las pacientes con embarazo espontáneo se realizará un muestreo no aleatorizado de casos consecutivos por conveniencia.

Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de pacientes atendidas en los servicios de perinatología y de medicina materno fetal en el periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2018 y se analizaron un total de 181 expedientes de pacientes que finalizaron su embarazo y cumplieron los criterios de inclusión en el Hospital de ginecología y obstetricia "Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez" Centro Médico Nacional La Raza.

Se dividieron en dos grupos el grupo de embarazo obtenido mediante fertilización *in vitro* con 61 pacientes y 120 pacientes con embarazo espontáneo. En términos globales la edad promedio de los pacientes fue de 37.3 ± 6.6 con valor mínimo de 19, máximo de 50, con el grupo de fertilización *in vitro* de 39.2 ± 5.7 con un valor mínimo de 24 y máximo de 50 y en el grupo control de 36.3 ± 6.9 , con un valor mínimo de 19 y máximo de 46 con $p = 0.024$. Tabla 1

Los embarazos con producto único fueron 86 (47.5%) de los cuales 21 (34.4%) son de embarazos mediante fertilización *in vitro* y 65 (54.2%) espontáneos; los embarazos gemelares fueron 95 y se encontró que 40 (65.6%) fueron mediante fertilización *in vitro* y 55 (45.8%) en embarazos espontáneos, con una p de 0.012 y una razón de momios de 2.2 con un intervalo de confianza de 95%.

La edad gestacional de los recién nacidos valorado por el método de Capurro mostró un promedio del total de embarazos de 35.5 ± 3.1 con un valor mínimo de 27, máximo de 42, de los cuales de los embarazos mediante fertilización *in vitro* se obtuvo un promedio de 34.5 ± 3.3 con un valor mínimo de 27 y máximo de 42, en el grupo de embarazo espontáneo se obtuvo un promedio de 36.0 ± 2.9 con un valor mínimo de 29 y un valor máximo de 42, con p de 0.003. Tabla 1

Con lo que respecta a la variable de peso fetal se encontraron 86 embarazos únicos con un promedio de peso de 2746 ± 728 gramos, con un mínimo de 1080 gr y un máximo de 3950 gr, de los cuales de fertilización *in vitro* el promedio fue de 2612 ± 621 gr con un mínimo de 1320 gr y un máximo de 3420 gr y en los embarazos

espontáneos un promedio de 2789 gr \pm 759 gr con un máximo de 3950 gr y un mínimo de 1080 gr, con una p de 0.329.

En los embarazos gemelares se encontró un peso promedio de 2060 gr \pm 1540 gr con un mínimo de 650 gr y un máximo de 2200 gr. En las pacientes con fertilización *in vitro* el peso promedio fue de 1841 gr \pm 517 gr con un mínimo de 650 gr y un máximo de 2850 gr; en embarazos espontáneo se obtuvo un peso promedio de 2226 gr \pm 1963 gr con un mínimo de 950 gr y un máximo de 2200 gr con una p de 0.012. Tabla 2b

Los productos de peso bajo fueron 31 (17.1%) en embarazos con al menos un producto bajo y 150 que no lo presentaron (82.9%), en los de fertilización *in vitro* 10 (16.4%) fueron de peso bajo y 51 (83.6%) no, en embarazo espontáneo 21 (17.5%) fueron de peso bajo y 99 (82.5%) no con valor p = 0.852. Tabla 2c

Se obtuvieron 4 óbitos, todos en embarazos gemelares, de los cuales 2 (3.27%) fueron en embarazos mediante fertilización *in vitro* y 2 (1.66%) en embarazo espontáneo con una p de 0.735.

Los recién nacidos que ameritaron manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) correspondieron a 7 (8.1%) de embarazo único, de ellos 2 (3.27%) fueron en embarazos por fertilización *in vitro* y 5 (4.16%) en embarazos espontáneos con una p de 0.772; en embarazos gemelares se registraron 14 (14.7%) ingresos a UCIN de los cuales 7 (11.47%) fueron en embarazos mediante fertilización *in vitro* y 7 (5.83%) en embarazos espontáneos, con una p de 0.504. Tabla 3

En lo que respecta a la presencia de malformaciones fetales se encontraron un total de 19 (10.5%) embarazos con malformaciones de los cuales 7 (11.5%) fueron en embarazos con fertilización *in vitro* y 12 (10%) en embarazos espontáneos; se encontraron 162 (89.5%) que no presentaron ninguna malformación, de los cuales 54 (88.5%) fueron en embarazos mediante fertilización *in vitro* y 108 (90%) en embarazos espontáneos, con una p de 0.760. (Tabla 4a) La malformación fetal más común fue la cardiopatía tanto con embarazos simples como en embarazos

gemelares, de los cuales 6 (7.5%) fueron en los embarazos únicos, con 2 (10%) en pacientes mediante fertilización *in vitro* y 4 (6.7%) en embarazos espontáneos, con una p de 0.624. (Tabla 4b) En embarazos gemelares se encontraron 3 (3.3%) pacientes con cardiopatía, 2 (5.3%) en fertilización *in vitro* y 1 (1.9%) en embarazos espontáneo, con una p de 0.373. Tabla 4c.

En la variable de enfermedad hipertensiva del embarazo se encontraron 52 pacientes con dicha patología, De ellos, 29 (16%) presentaron preeclampsia con criterios de severidad, de los cuales 18 (29.5%) fueron en embarazos por fertilización *in vitro* y 11 (9.2%) en embarazos espontáneos, 2 (1.2%) pacientes presentaron preeclampsia sin criterios de severidad, las 2 (3.3%) en pacientes por fertilización *in vitro*, con hipertensión gestacional se presentaron 21 casos (11.6%), 7 (11.5%) en pacientes con fertilización *in vitro* y 14 (11.6%) en embarazos espontáneos con una p de 0.001. Tabla 5

Se obtuvieron un total de 168 embarazos que se interrumpieron por vía abdominal, de los cuales 108 fueron en embarazos espontáneos y 60 en embarazos con fertilización *in vitro*, 1 paciente tuvo nacimiento por vía vaginal en embarazos con fertilización *in vitro* y 12 en embarazos espontáneos, con una p=0.063. Gráfica 1

Se observaron un total de 32 pacientes con miomatosis uterina, en embarazos con fertilización *in vitro* fueron 12 y 49 no la presentaron; 20 si presentaron Miomatosis en embarazos espontáneos y 100 no la presentaron con una p de 0.616. (Grafica 2)

Se encontraron un total de 31 pacientes con hipotiroidismo de las cuales 18 (29.5%) fueron en pacientes con fertilización *in vitro* y 13 (10.8%) en embarazo espontáneo con una p de 0.002 y con una razón de momios de 3.4 Tabla 6

Seis (3.3%) presentaron obesidad de las cuales 5 (fueron en pacientes con fertilización *in vitro* y 1 (0.8%) en embarazos espontáneos con una p de 0.009 significativa y una razón de momios de 10.6 Tabla 6

Con diabetes gestacional se encontraron un total de 33 pacientes (18.2%) de las cuales 16 (26.2%) fueron en pacientes con fertilización *in vitro* y 17 (14.2%) en embarazos espontáneos, con una p de 0.047. Tabla 7

Con relación a la inserción anómala de placenta se encontraron un total de 171 pacientes (94.5%) con una inserción placentaria normal, 8 (4.4%) con una placenta previa central total de las cuales 2 (3.3%) fueron en pacientes con fertilización *in vitro* y 6 (5%) en pacientes con embarazo espontaneo. Además, se obtuvieron 2 pacientes (1.1%) con una inserción baja de placenta, de las cuales 1 (1.6%) fue en embarazos con fertilización *in vitro* y 1 (0.8%) en embarazo espontáneo, con una p de 0.774. Tabla 8

Mediante la regresión logística se analizaron las complicaciones obstétricas y perinatales que mostraron significado estadístico en el análisis bivariado previamente descrito, como fueron: enfermedad hipertensiva del embarazo, diabetes gestacional, peso bajo y Capurro.

Al realizar análisis multivariado se observó que la probabilidad de presentar enfermedad hipertensiva del embarazo fue mayor, por cada año más de edad ($p = 0.017$, razón de momios 1.08, IC al 95% 1.01 a 1.1), en pacientes con obesidad ($p = 0.046$, razón de momios 10.3, IC al 95% 1.04 a 102.2) y conseguir el embarazo por fertilización *in vitro* ($p = 0.036$, razón de momios 2.1, intervalo de confianza al 95% 1.05 a 4.3), independientemente de tener diabetes gestacional. Tabla 9.

La probabilidad de tener diabetes gestacional se incrementó por cada año más de edad ($p = 0.008$, razón de momios 1.1, IC al 95% 1.02 – 1.1), independientemente de la forma de obtención del embarazo, la presencia de obesidad y de hipotiroidismo. Tabla 10.

La probabilidad de que el RN tuviera Capurro ≤ 35 SDG fue significativamente mayor en los productos de embarazo gemelar ($p = 0.001$, razón de momios 8.8, intervalo de confianza al 95% de 3.7 a 20.6) independientemente de la edad, la forma de obtener el embarazo, la presencia de diabetes gestacional, miomatosis,

obesidad, placenta central o baja, y enfermedad hipertensiva del embarazo. Tabla 11

Finalmente, la probabilidad de peso bajo en los RN fue significativamente mayor en los productos de embarazo gemelar ($p = 0.030$, razón de momios 3.2, intervalo de confianza al 95% de 1.1 a 9.5), independientemente de la edad, la forma de obtención del embarazo, la presencia de diabetes gestacional, miomatosis, placenta central o baja, y enfermedad hipertensiva del embarazo. Tabla 12

Tabla 1. Edad materna, embarazos únicos o gemelares, Capurro de los productos en pacientes embarazadas mediante fertilización *in vitro* o de manera espontánea

	Total	Embarazo		p	RM, IC 95%	Límites inferior- superior
		Fertilización <i>in vitro</i> n = 61	Embarazo espontáneo n = 120			
Edad Materna*						
Promedio \pm d.e.	37.3 \pm 6.6	39.2 \pm 5.7	36.3 \pm 6.9	0.024		
Mínimo	19	24	19			
Máximo	50	50	46			
Rango	31	26	27			
Embarazo** n (%)						
Único	86 (47.5)	21 (34.4)	65 (54.2)	0.012	2.2	1.18-4.26
Gemelar	95 (52.5)	40 (65.6)	55 (45.8)			
Capurro						
Promedio \pm d.e.	35.5 \pm 3.1	34.5 \pm 3.3	36.0 \pm 2.9	0.003		
Mínimo	27	27	29			
Máximo	42	42	42			
Rango	15	15	13			

*U de Mann Whitney, ** χ^2 , RM = razón de momios

Tabla 2a. Tipo de embarazo y peso en gramos del producto único

		Total	Fertilización <i>in vitro</i>	Embarazo espontáneo	p*
			n = 21	n = 65	
Promedio ± d.e.		2746 ± 728	2613 ± 621	2789 ± 759	
Único n = 86	Mínimo	1080	1320	1080	0.329
	Máximo	3950	3420	3950	n.s.
	Rango	2870	2100	2870	

*U de Mann Whitney, n.s. = no significativo

Tabla 2b. Tipo de embarazo y peso en gramos de gemelos

		Total	Fertilización <i>n in vitro</i>	Embarazo espontáneo	p*
Peso gemelos (gr)					
Promedio ± d.e.		2064 ± 1540	1841 ± 517	2226 ± 1963	
Mínimo		650	650	950	0.012
Máximo		2200	2850	2200	
Rango		1550	2200	1250	

*U de Mann Whitney

Tabla 2c. Tipo de embarazo y producto único o gemelar con peso bajo para edad gestacional.

		Total	Fertilización <i>in vitro</i>	Embarazo espontáneo	p*
Peso bajo					
Si	31 (17.1)	10 (16.4)	21 (17.5)	0.852 n.s.	
No	150 (82.9)	51 (83.6)	99 (82.5)		

*X², n.s. = no significativo

Tabla 3. Producto óbito y recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y el tipo de embarazo

	Total	Fertilización <i>in vitro</i> n = 61	Embarazo espontáneo n = 120	p*
Óbito				
Gemelar	4/98 (4.0)	2 (3.27)	2 (1.66)	0.735 n.s.
UCIN				
Único	7/86 (8.1)	2 (3.27)	5 (4.16)	0.772 n.s.
Gemelar	14/95(14.7	7(11.47)	7 (5.83)	0.504 n.s.

*X², n.s. = no significativo

Tabla 4a. Presencia de malformaciones en productos únicos o gemelares en embarazos por fertilización *in vitro* vs espontáneos

	Total	Fertilización <i>in vitro</i> n = 61	Embarazo espontáneo n = 120	p*
Malformaciones				
Si	19 (10.5)	7 (11.5)	12 (10.0)	0.760 n.s.
No	162 (89.5)	54 (88.5)	108 (90.0)	

*X², n.s. = no significativo

Tabla 4b. Malformaciones en producto único en embarazo mediante fertilización *in vitro* o en embarazo espontáneo

	Total	Fertilización <i>in vitro</i> n = 20	Embarazo espontáneo n = 63	p*
Ninguna	74 (92.5)	18 (90.0)	56 (93.3)	0.624 n.s.
Cardiopatía	6 (7.5)	2 (10.0)	4 (6.7)	

Labio y paladar hendido	1 (1.2)	0	1 (100)
Sindactilia 5° dedo pie	1 (1.2)	0	1 (100)
Hiperplasia suprarrenal	1 (1.2)	0	1 (100)

*X², n.s. =no significativo

Tabla 4c. Malformaciones en producto gemelar en embarazo mediante fertilización in vitro o en embarazo espontáneo

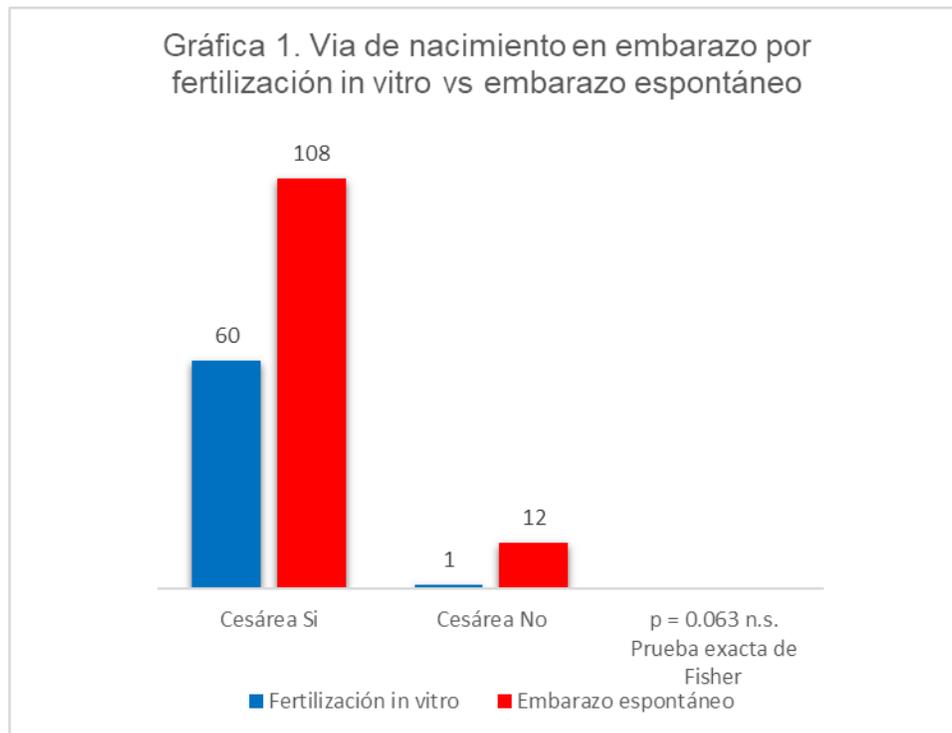
	Total	Fertilización in vitro n = 41	Embarazo espontáneo n = 57	p*
Ninguna	88 (96.7)	36 (94.7)	52 (98.1)	0.373 n.s.
Cardiopatía	3 (3.3)	2 (5.3)	1 (1.9)	
Síndrome dismórfico	1 (1.0)	1 (100)	0	
Genitales ambiguos, ano imperforado	1 (1.0)	1 (100)	0	
Labio y paladar hendido	2 (2.0)	1 (100)	1 (100)	
Atresia de vía biliar	1 (1.0)	0	1 (100)	
Múltiples malformaciones	1 (1.0)	0	1 (100)	
Secuencia Pierre Robin, ectasia pielocalicial	1 (1.0)	0	1 (100)	

*X², n.s. =no significativo

Tabla 5. Enfermedad hipertensiva del embarazo en embarazos por fertilización *in vitro* vs embarazo espontáneo

	Total n=181	Fertilización <i>in vitro</i> n = 61	Embarazo espontáneo n = 120	p*
Sin EHIE	129 (71.3)	34 (55.7)	95 (79.2)	
Preeclampsia con criterios de severidad	29 (16)	18 (29.5)	11 (9.2)	0.001
Preeclampsia sin criterios de severidad	2 (1.2)	2 (3.3)	0	
Hipertensión gestacional	21 (11.6)	7 (11.5)	14 (11.6)	

* χ^2



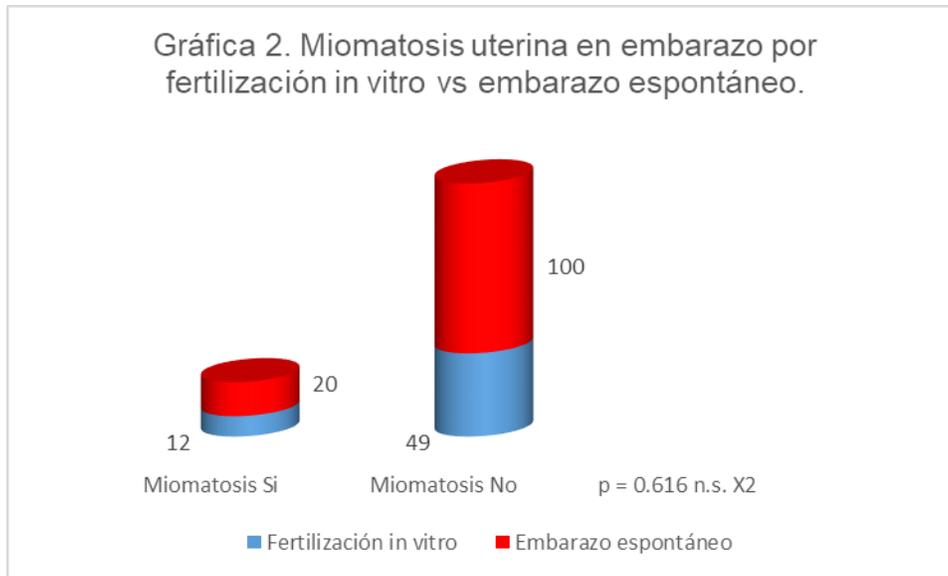


Tabla 6. Hipotiroidismo y obesidad en embarazo por fertilización *in vitro* vs embarazo espontáneo

	Total n = 181	Fertilización <i>in vitro</i> n = 61	Embarazo espontáneo n = 120	p*	RM, IC 95%	Límites inferior- superior
Hipotiroidismo	31 (17.1)	18 (29.5)	13 (10.8)	0.002	3.4	1.5-7.6
Obesidad	6 (3.3)	5 (8.2)	1 (0.8)	0.009	10.6	1.2-93.0

*X², RM = razón de momios

Tabla 7. Diabetes gestacional en pacientes con embarazo por fertilización *in vitro* vs embarazo espontáneo

	Total n = 181	Fertilización <i>in vitro</i>	Embarazo espontáneo	p*	RM, IC 95%	Límites inferior- superior
Diabetes gestacional	33 (18.2)	16 (26.2)	17 (14.2)	0.047	2.1	1.0-4.6

*X², RM = razón de momios

Tabla 8. Inserción anómala de placenta en embarazos mediante fertilización *in vitro* y embarazo espontáneo

	Total	Fertilización <i>in vitro</i> n = 61	Embarazo espontáneo n = 120	p*
Normal	171 (94.5)	58 (95.1)	113 (94.2)	
Placenta previa central total	8 (4.4)	2 (3.3)	6 (5.0)	0.774 n.s.
Inserción baja	2 (1.1)	1 (1.6)	1 (0.8)	

*X², n.s. = no significativo

Tabla 9. Análisis multivariado* de los factores predictores para la producción de enfermedad hipertensiva del embarazo

Factores de riesgo estudiados	p	RM	I.C. 95% límite Inferior - Superior
Edad en años de 19 a 50	.017	1.08	1.01 - 1.1
Embarazo por fertilización <i>in vitro</i>	.036	2.15	1.05 - 4.3
Obesidad presente	.046	10.32	1.04 - 102.2
Diabetes gestacional presente	.203	1.72	0.74 - 3.9

Variable(s) introducida(s) en el paso 1: edad, embarazo por fertilización *in vitro*, obesidad, diabetes gestacional.

*Regresión logística múltiple, RM = razón de momios

Tabla 10. Análisis multivariado* de los factores predictores para la producción diabetes gestacional

Factores de riesgo estudiados	p	RM	I.C. 95% límite Inferior - Superior
Edad en años de 19 a 50	.008	1.10	1.02 - 1.19
Embarazo por fertilización <i>in vitro</i>	.339	1.51	0.647 - 3.5
Obesidad presente	.537	1.80	0.27 - 11.7
Hipotiroidismo presente	.351	1.60	0.59 - 4.2

Variable(s) introducida(s) en el paso 1: edad, embarazo por fertilización *in vitro*, obesidad, hipotiroidismo.

*Regresión logística múltiple, RM = razón de momios

Tabla 11. Análisis multivariado* de los factores predictores para Capurro igual o menor a 35 semanas

Factores de riesgo estudiados	p	RM	I.C. 95% límite Inferior - Superior
Edad en años de 19 a 50	.941	1.00	0.942 - 1.06
Embarazo por fertilización <i>in vitro</i>	.199	1.69	0.759 - 3.7
Diabetes gestacional presente	.469	.707	0.2771 - 1.8
Miomatosis presente	.441	.674	0.246 - 1.8
Obesidad presente	.824	1.23	0.192- 7.9
Placenta con inserción central o baja	.404	.540	0.127 - 2.2
Enfermedad hipertensiva del embarazo presente	.117	2.0	0.843 - 4.5
Embarazo gemelar	.001	8.8	3.7 - 20.6

Variable(s) introducida(s) en el paso 1: edad, embarazo por fertilización *in vitro*, diabetes gestacional, miomatosis, obesidad, placenta central o baja, enfermedad hipertensiva del embarazo, embarazo gemelar.

*Regresión logística múltiple, RM = razón de momios

Tabla 12. Análisis multivariado* de los factores predictores para peso bajo

Factores de riesgo estudiados	p	RM	I.C. 95% límite Inferior - Superior
Edad en años de 19 a 50	.308	1.040	0.964 - 1.1
Embarazo por fertilización <i>in vitro</i>	.717	.832	0.307 - 2.2
Diabetes gestacional presente	.401	.601	0.182 - 1.9
Miomatosis presente	.257	.459	0.119 - 1.7
Placenta con inserción central o baja	.295	.320	0.038 - 2.6
Enfermedad hipertensiva del embarazo presente	.109	.405	0.133 - 1.2
Embarazo gemelar	.030	3.2	1.1 - 9.5

Variable(s) introducida(s) en el paso 1: edad, embarazo por fertilización *in vitro*, diabetes gestacional, miomatosis, placenta central o baja, enfermedad hipertensiva del embarazo, embarazo gemelar.

*Regresión logística múltiple, RM = razón de momios

DISCUSIÓN

La población estudiada en este trabajo estuvo integrada por pacientes que acudieron a la Unidad Médica de Alta Especialidad, hospital de ginecología y obstetricia no. 3, del Centro Médico Nacional La Raza de manera espontánea o referidas del segundo nivel de atención debido a la presencia de comorbilidades requirieron atención especializada por ser casos de alta complejidad.

En este estudio se analizaron 21 embarazos con feto único con fertilización *in vitro* versus 61 de manera espontánea, 40 con embarazo gemelar por fertilización *in vitro* y 55 de manera espontánea, se excluyeron los embarazos de trillizos tanto en embarazos con FIV o de manera espontánea. Se encontraron diferencias significativas en las variables: Capurro, enfermedad hipertensiva del embarazo a clasificar, diabetes gestacional y en el peso de los recién nacidos en embarazos gemelares; en las variables potencialmente confusoras de hipotiroidismo, obesidad y edad materna, además de diferencias entre embarazo único y gemelar motivo por las que se analizaron en grupos separados.

En el grupo de pacientes con fertilización *in vitro* se observó que tuvieron más riesgo de complicaciones obstétricas (preeclampsia con criterios de severidad), que se encuentra acorde a lo mencionado en la literatura respecto a la mayor prevalencia de complicaciones en pacientes sometidas a técnicas reproductivas de alta complejidad.¹

El Capurro obtenido al momento del nacimiento en la totalidad de las pacientes estudiadas fue de 35.5 ± 3.1 desviaciones estándar, 3.45 ± 3.3 en las pacientes con fertilización *in vitro* y 36.0 ± 2.9 en las pacientes con embarazos espontáneos, los estudios en población mexicana de Barros Delgadillo y colaboradores, demuestran que los embarazos por fertilización *in vitro* se resolvieron a las 37 ± 2.3 , y los de embarazos control a las 38 ± 1.4 con una $p=0.039$; así mismo otros autores muestran diferencias significativas entre los grupos ($p=0.01$)³¹

El aumento de embarazos que se obtuvieron con menor edad gestacional en productos con fertilización *in vitro* carece de explicación clínica concisa, sin embargo

diferentes autores lo han relacionado con la causa de la infertilidad, tratamiento utilizado en la estimulación ovárica, edad materna mayor de 35 años, baja paridad, además de ser considerados como embarazos de alto riesgo o con producto valioso por algunos obstetras, que conlleva a una vigilancia más estrecha y atenderlos de manera anticipada ante el riesgo de una situación adversa.³¹

La edad materna fue una variable en la que encontramos significancia estadística, con un promedio de 37.3 años con una desviación estándar de 6.6, en estudios previos en los que no se realizó control de esta variable se demostró mayor tasa de complicaciones maternas como parto pretérmino en pacientes con edad avanzada.³² Sin embargo en otros estudios se han corroborado dichas asociaciones a pesar de controlar dichos parámetros, varios autores han concluido que es debido a que las pacientes con FIV en general son pacientes de edad más avanzada cuando deciden someterse a procedimientos reproductivos de alta complejidad con las repercusiones que puede tener tanto maternas como perinatales.³³

La variable de bajo peso al nacimiento se reporta en estudios previos relacionada con embarazos con técnicas reproductivas de alta complejidad, mientras que en otros se ha mostrado no significativa. En este estudio se obtuvieron un total de 86 embarazos con producto único y 95 con embarazo múltiple, de los embarazos únicos se obtuvo un peso promedio total de 2476 gramos, en la medición del peso en embarazos únicos no se encontró diferencias significativas al igual que en el estudio previamente reportado por Barros Delgadillo.³¹ Sin embargo difiere de estudios previos en las que si se demuestra significancia estadística.^{33, 34, 35}

El peso al nacimiento de los embarazos gemelares fue en promedio de 2064 gramos con una desviación estándar de 1540, 1841 ± 517 en fertilización *in vitro* y 2226 ± 1963 con una $p=0.012$, con significancia estadística.³⁶

De los recién nacidos con embarazo por fertilización *in vitro* 10 tuvieron un peso bajo (16.4%) lo cual es mayor a los reportes de estudios previos, con resultados entre el 8.1 y 10.³⁵ Comparándolos con estudios previos se puede observar de igual forma una elevada tasa de productos obtenidos con bajo peso, sin embargo hay

que aclarar que en algunos estudios previos, la variable de bajo peso se determinó con pesos menores de 2500 gr, (en nuestro caso se utilizó de acuerdo a menor al percentil 10% para las tablas por edad gestacional en la población mexicana), lo cual puede ser la causa de la diferencia entre los resultados obtenidos y los reportes previos.³¹

Los óbitos que se encontraron en los expedientes revisados fueron escasos (4) y el 100% de ellos correspondieron a embarazos gemelares, 2 en embarazos con FIV y 2 en embarazos espontáneos, sin obtener significancia estadística, por lo que se necesitan estudios con un tamaño de muestra mayor para establecer la afectación y riesgo de muerte intrauterina en los embarazos obtenidos mediante FIV.

El porcentaje de cesáreas fue de 92.82% del total de las pacientes, 7.18% fueron mediante parto vaginal, con una $p = 0.063$ no significativa, 98.36% en los embarazos con FIV fueron por cesárea, 88.89% en los embarazos espontáneos fueron interrumpidos por cesárea. Llama la atención la alta tasa reportada de cesáreas en la totalidad de las pacientes, esto se ha atribuido a que es un hospital de referencia, con patologías agregadas al mismo tiempo de ser considerados embarazos de alto riesgo y que ameriten interrupción por la vía abdominal. Entre los motivos para interrupción del embarazo se encontraron ruptura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, oligohidramnios o aparición de preeclampsia con criterios de severidad, además de cesáreas electivas y que por norma institucional los embarazos gemelares se interrumpen mediante cesárea.

Este estudio no encontró incidencia elevada de inserción anómala placentaria, con un total de 10 pacientes en ambos grupos, 3 en las pacientes con FIV y 7 en embarazos espontáneos, con una p de 0.774 no significativa. En estudios previos se demuestra una tasa alta de inserción anómala de placenta en pacientes que se han sometido a terapias de fertilidad, que se ha asumido a las técnicas de fertilización que fueron utilizadas en dichos casos, se sugiere un estudio multicéntrico en la que se tomen en cuenta las técnicas de reproducción asistida que se usaron y su relación con la inserción anómala de la placenta.³¹

La variable de obesidad, al no presentar un número adecuado de casos en las pacientes estudiadas, no representó una variable a tomar en cuenta, aunque los resultados hayan mostrado que los valores fueron con significancia estadística, no se pueden considerar de relevancia para nuestro estudio.

Las malformaciones en los recién nacidos, así como los ingresos de pacientes a terapia intensiva neonatal resultaron sin significancia estadística, contrario a algunos estudios reportados en la literatura inspeccionada, sin embargo, se sugiere estudios con una muestra mayor para poder confirmar dichos hallazgos.³⁷

La diabetes gestacional se presentó con significancia estadística, al analizar las tablas con análisis bivariado.

Con los análisis multivariados se observó que únicamente para la producción de enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia con criterios de severidad) se observó una asociación significativa de los embarazos mediante FIV, en comparación con las pacientes con embarazos espontáneos, no obstante, la edad y la obesidad también estuvieron asociados significativamente a la enfermedad hipertensiva del embarazo.

Del mismo modo se observó que en las pacientes de ambos grupos con edades comprendidas entre 19 y 50 años, por cada año más que presentaban las pacientes, más aumentó el riesgo de presentar diabetes gestacional, sin que las otras variables influyeran para la presencia o no de dicha variable.

Al realizar el análisis multivariado de los factores predictores para Capurro igual o menor de 35, se encontró que el embarazo gemelar se asoció de manera independiente a una mayor probabilidad de obtener un recién nacido con estas características. Lo mismo aplica para peso bajo en el RN.

CONCLUSIONES

Se ha comprobado que los embarazos logrados mediante fertilización *in vitro* representan un grupo aparte en las pacientes embarazadas, ya que incorporan diferentes retos para la obstetricia de la actualidad, con algunas patologías maternas y fetales con una prevalencia mayor en comparación con los embarazos obtenidos de manera espontánea y que las hacen pertenecer al grupo de embarazo de alto riesgo.

En este estudio se demostró que la preeclampsia con criterios de severidad se presentó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con FIV, que concuerdan con estudios previamente reportados, lo que lleva a los obstetras y pediatras a tomar en cuenta la mayor probabilidad de que se presente esta patología. Llama la atención que la diabetes gestacional, el Capurro y el peso bajo de los recién nacidos presentó significancia en el análisis bivariado, sin embargo, al analizar mediante análisis multivariado, no se encontraron resultados con significancia, principalmente por la afectación de la variable de embarazo gemelar. Se recomienda tomar en cuenta esta variable en futuros estudios para poder descartarla como factor distractor y encontrar una mejor correlación entre dichas complicaciones y la forma en la que se consiguió el embarazo.

VARIABLES como la edad materna, el hipotiroidismo y la obesidad, afectan a la hora de estudiar complicaciones perinatales y obstétricas, se sugieren estudios complementarios, con un mayor control de las pacientes estudiadas, para obtener resultados con mayor validez, además de un mayor número de pacientes para poder corroborar los resultados obtenidos en este estudio.

Actualmente las técnicas de reproducción asistida se han enfocado en mejorar los procesos y simplificación de los procedimientos con el objetivo de ser más accesibles para la población sin que esto repercuta en la calidad o la seguridad de los pacientes. Con una meta puesta lograr disminuir la tasa de embarazos múltiples, ya que se sabe conllevan mayor riesgo obstétrico y perinatal aunado a la mayor tasa

de complicaciones presentadas *per se*, en los embarazos logrados mediante técnicas reproductivas de alta complejidad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES EN EMBARAZOS OBTENIDOS POR FERTILIZACIÓN IN VITRO VS EMBARAZOS ESPONTÁNEOS DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD NÚMERO 3 HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOZA DE LOS REYES SÁNCHEZ” CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

ACTIVIDAD	FECHAS PROGRAMADO	FECHAS REALIZADO
Elaboración protocolo:	septiembre - diciembre 2018	octubre 2018 - abril 2019
Registro protocolo:	febrero 2019	mayo 2019
Selección de los pacientes:	abril 2019	mayo junio 2019
Colección Información:	mayo junio 2019	junio 2019
Captura de datos:	junio 2019	junio 2019
Análisis de datos:	julio 2019	junio 2019
Interpretación resultados:	agosto 2019	julio 2019
Formulación reporte:	septiembre diciembre 2019	julio 2019

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sullivan C, Senapati S, Mainigi M, Barnhart K. In Vitro Fertilization and Adverse Obstetric and Perinatal Outcomes. *Semin Perinatol.* 2017;41: 345-53.
2. Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1997. Results generated from European registers by ESHRE. The European in vitro fertilization-monitoring programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2001;16: 384-91.
3. Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Registry. *Fertil Steril* 2004;81: 1207-20.
4. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Disponible en [URL://http://www.redlara.com/esp/registro.asp](http://www.redlara.com/esp/registro.asp).
5. Zegers F, Schwarse J, Crosby J, Urbina M. Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American Registry. *JBRA Assisted Reproduction* 2017;21: 164-75.
6. Australian in vitro fertilization collaborative Group. High incidence of preterm births and early losses in pregnancy after in vitro fertilization. *BMJ* 1985;29: 1160-3.
7. Tan S, Doyle P, Campbell S, Beral V, et al. Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normal conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167: 778-84.
8. Banker M, Mehta V, Sorathiya D, Dave M, Shah S. Pregnancy outcomes and maternal and perinatal complications of pregnancies following *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection using own oocytes, donor oocytes, and vitrified embryos: A prospective follow-up study. *Journal of Human Reproductive Sciences.* 2016;9: 241-49.

9. Nouri K, Ott J, Stoegbauer L, Pietrowski D, Frantal S, Walch K. Obstetric and perinatal outcomes in IVF versus ICSI-conceived pregnancies at a tertiary care center – A pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11: 84.
10. Woo I, Hindoyan R, Landay M, Ho J, et al. Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertility and Sterility* 2017;108: 993-98.
11. Sullivan-Pyke Ch, Senapati S, Mainigi M, Barnhart K. In Vitro Fertilization and Adverse Obstetric and Perinatal Outcomes. *Semin Perinatol*. 2017;41: 345-53.
12. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti, Abu-Saba M, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;51: 43-53.
13. Maheshwari A, Kalampokas T, Davidson J, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of blastocyst – stage versus cleavage – stage embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100: 1615-21.
14. Fauque P, Jouannet P, Davy C, Guibert J, Viallon V, Epelboin S, et al. Cumulative results including obstetrical and neonatal outcome of fresh and froze- thawed cycles in elective single versus double fresh embryo transfers. *Fertility and Sterility*. 2010;94: 927-35.
15. Márton V, Zádori J, Kozinszky Z, Kerestúri A. Prevalence and pregnancy outcome of vanishing twin pregnancies achieved by in vitro fertilization versus natural conception. *Fertility and Sterility*. 2016;106: 1399-1406.
16. Rimm A, Katayama Alyce, Diaz M, Katayama P. A Meta-Analysis of Controlled Studies Comparing Major Malformation Rates in IVF and ICSI Infants with Naturally Conceived Children. *Journal of assisted Reproduction and Genetics*. 2004;21: 437-43.

17. Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ*. 2006;333: 679.
18. British Fertility Society. *In Vitro* Fertilization: Perinatal Risks and Early Childhood Outcomes. [Last accessed on 2016 Feb 22]. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_8.pdf .
19. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico de la Pareja Infértil y Tratamiento con Técnicas de Baja Complejidad. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2012.
20. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Manejo del Parto Pretérmino. México: Secretaría de Salud; 2009.
21. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la Restricción del Crecimiento Intrauterino. México: Secretaría de Salud, 2011.
22. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Manejo de Rubeola Congénita. México: Secretaría de Salud, 2010.
23. Guía de Práctica Clínica. Detección y Diagnóstico de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. México: Secretaría de Salud, 2010.
24. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes en el Embarazo. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
25. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Manejo de Anomalías en la Inserción Placentaria y Vasos Sanguíneos Fetales. México: Secretaría de Salud, 2013.
26. Guía de Práctica Clínica. Reducción de la Frecuencia de Operación Cesárea. México: Instituto Mexicano de Seguro social; 2014.
27. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y manejo del embarazo múltiple. México: Secretaría de Salud, 2013.
28. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Miomatosis Uterina, México: Secretaría de Salud; 2009.
29. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Primario y Subclínico en el Adulto. México: Secretaría de Salud; 03/11/2016.

30. Guía de Práctica Clínica. Prevención, Diagnóstico y tratamiento del Sobrepeso y la Obesidad Exógena. México: Secretaría de Salud; Actualización 2012.
31. Barros J, Alvarado L, Gorbea V, Villalobos S, Sanchez V, et al. Resultados perinatales de embarazos por fertilización in vitro con transferencia de embiones (FIVTE): un estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74: 626-39.
32. Australian in vitro fertilization collaborative Group. High Incidence of preterm births and early losses in pregnancy after In vitro fertilization. *BMJ* 1985;29: 110-3.
33. Schieve L, Melkie SF, Ferre C, Peterson HB; Jeng G et al. Low and very low birth weight in Infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002;346: 731-7.
34. Tanbo T, Dale PO, Lunder O, Moe N; Abyholm T. Obstetric outcome of singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 1995;86: 188-92.
35. Verlaenen H, Cammu H, Derde MP, Amy J. Singleton pregnancy after in vitro fertilization: expectations and outcome. *Obstet Gynecol* 1995;86: 906-10.
36. Fitzsimmons B, Bebbington M, Fluker M. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: Assisted reproduction versus spontaneous conception. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 1162-7.
37. Manoura A, Korakaki E, Hatzidaki E, Bikouvarakis S, et al. Perinatal outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83: 1079-84.
38. Jackson R, Gibson KA, Wu Y, Croughan M. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103 551-63.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES EN EMBARAZOS OBTENIDOS POR FERTILIZACIÓN IN VITRO VS EMBARAZOS ESPONTÁNEOS DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD NÚMERO 3 HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOZA DE LOS REYES SÁNCHEZ” CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y ya que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, proponemos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado.

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES EN EMBARAZOS
OBTENIDOS POR FERTILIZACIÓN IN VITRO VS EMBARAZOS
ESPONTÁNEOS DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD NÚMERO
3 HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA “DR. VÍCTOR MANUEL
ESPINOZA DE LOS REYES SÁNCHEZ” CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA.**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
FOLIO		
FECHA		
FORMA DE EMBARAZO	ESPONTÁNEO	FIV
EDAD		
IMC		
HIPOTIROIDISMO	SI	NO
MIOMATOSIS UTERINA	SI	NO
EMBARAZO GEMELAR	SI	NO
CAPURRO		
PESO AL NACIMIENTO		
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO	SI (ESPECIFICAR)	NO
DIABETES GESTACIONAL	SI	NO
ÓBITO	SI	NO
MALFORMACIONES FETALES		
INSERCIÓN ANÓMALA DE PLACENTA	SI (ESPECIFICAR)	NO
VÍA DE NACIMIENTO	VAGINAL	CESÁREA
INGRESO A UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL	SI	NO
OTROS		