



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

Desenlaces perinatales en embarazos gemelares espontáneos
versus embarazos logrados por fertilización in vitro

TESIS
Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

Rolando Del Castillo Romero

Dr. Mario Roberto Rodríguez Bosch
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Ginecología y Obstetricia

Dra. Fela Vanesa Morales Hernández
Asesora Clínica

Dra. Myrna Souraye Godines Enriquez
Asesora Metodológica



CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

DESENLACES PERINATALES EN EMBARAZOS GEMELARES
ESPONTÁNEOS VERSUS LOGRADOS POR FERTILIZACIÓN IN
VITRO



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MYRNA SOURAYE GODINES ENRIQUEZ
Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

Resumen estructurado.....	1
Structured Summary.....	2
Introducción.....	3
Materiales y Métodos.....	5
Resultados.....	7
Discusión.....	11
Conclusión.....	13
Referencias.....	14

Resumen estructurado

Introducción: El embarazo múltiple es la complicación más común de un tratamiento de fertilidad y, cuando sus desenlaces se comparan a los de un embarazo de feto único o espontáneo, se ha observado un aumento en las complicaciones perinatales en términos de parto pretérmino, práctica de cesárea, prematuridad y bajo peso al nacer. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados perinatales de los embarazos gemelares y compararlos según el modo de concepción (espontáneo vs FIVTE). **Material y métodos:** cohorte retrospectiva, analítica donde se evaluaron los resultados perinatales obtenidos en embarazos gemelares dependiendo de la forma de la concepción (espontáneo vs FIVTE) desde enero del 2017 a octubre del 2020. **Resultados:** Se incluyeron 302 expedientes de pacientes que tuvieron embarazos gemelares en el tiempo establecido. Se reportaron 41 embarazos logrados por FIVTE y 261 logrados espontáneamente. Se reportaron edades maternas promedio en ambos grupos (Grupo 1 30.1 ± 6.9 y Grupo 2 35.1 ± 4.4 con $p < 0.001$). En cuanto a las repercusiones perinatales la Intolerancia a los Carbohidratos se presentó en 8 pacientes (3.1%) en el primer grupo y 5 (12.2%) en el segundo mostrando una p de 0.007 en contra de los embarazos logrados por FIVTE. Los desenlaces neonatales no mostraron diferencias significativas en cuanto a peso bajo para edad gestacional, parto pretérmino, displasia broncopulmonar, asfixia u otros. **Conclusión:** Los embarazos logrados por FIVTE no muestran un mayor riesgo en los desenlaces perinatales estudiados en comparación con los embarazos espontáneos.

Structured Summary

Introduction: Multiple pregnancy is the most common complication of fertility treatment. When its outcomes are compared to those of a singleton pregnancy, an increase in perinatal complications has been observed in terms of preterm delivery, cesarean section, prematurity and low birth weight. The objective of this study is to evaluate the perinatal outcomes of twin pregnancy and compare them according to the mode of conception (spontaneous vs IVF).

Design: Retrospective, analytical cohort where the perinatal results obtained in twin pregnancies were evaluated depending on the form of conception (spontaneous vs IVF) from January 2017 to October 2020. **Results:** 302 records of patients who had twin pregnancies within the established time were included. 41 pregnancies achieved by IVF and 261 achieved spontaneously were reported. Significant differences were reported between the age of the patients in both groups (Group 1 30.1 ± 6.9 and Group 2 35.1 ± 4.4 with $p < 0.001$). Regarding the perinatal repercussions, carbohydrate intolerance appeared in 8 patients (3.1%) in the first group and 5 (12.2%) in the second, showing a p of 0.007 against the pregnancies achieved by IVF. Neonatal outcomes did not show significant differences in terms of low weight for gestational age, preterm delivery, bronchopulmonary dysplasia, asphyxia or others. **Conclusion:** Pregnancies achieved by FIVTE do not show an increased risk in the perinatal outcomes studied compared to spontaneous pregnancies.

Introducción

Hoy en día, el estilo de vida de las mujeres en edad reproductiva ha llevado a retrasar cada vez más la búsqueda de un embarazo por diversas razones personales y profesionales.^{1,2} Esto da por resultado que las parejas busquen el embarazo a edades más avanzadas; en consecuencia, se ha incrementado el uso de técnicas de reproducción asistida.^{1,2}

Por otra parte, la infertilidad afecta a mujeres y hombres por igual. Los especialistas creen que este problema de salud va en aumento por circunstancias como la contaminación, el estrés, el consumo de alcohol, el tabaco, la mala alimentación y la postergación de la maternidad; así como factores genéticos y hormonales. Entre las principales causas de infertilidad femenina se encuentra la endometriosis, que afecta la calidad de vida de 7 millones de mexicanas según la Organización Mundial de la Salud. También encontramos un alto porcentaje de enfermedades endocrinológicas como el Síndrome de Ovario Poliquístico cuyos efectos son potenciados por la obesidad y los estilos alimenticios actuales. Todos estos factores redundan en el estado reproductivo de las parejas propiciando el uso de técnicas de reproducción asistida.

El embarazo múltiple es la complicación más común de un tratamiento de fertilidad y, cuando sus desenlaces se comparan a los de un embarazo de feto único, se ha observado un aumento en las complicaciones perinatales en términos de parto pretérmino, práctica de cesárea, prematuridad y bajo peso al nacer.^{3,4}

Algunos estudios reportan que cuando el embarazo gemelar es resultado de técnicas de reproducción asistida (TRA) tiene un peor pronóstico perinatal;^{5,6,7} sin embargo, otros autores no encuentran incremento en el riesgo^{8,9} o incluso, lo encuentran disminuido en este grupo de pacientes¹⁰.

Este es el caso de Helmerhorst quien tras una revisión sistemática de ensayos controlados encontró que a pesar de que existe un riesgo ligeramente aumentado de parto prematuro (RR 1.07 IC 95% 1.02 - 1.13), de parto por cesárea (RR 1.21 IC 95 % 1.11 - 1.32) y de admisiones a la UCI neonatal (RR 1.05 IC 95 % 1.01 - 1.09) a favor del embarazo gemelar

de TRA, al evaluar la mortalidad perinatal, el riesgo relativo es de 0.58 (IC 95 % 0.44 - 0.77) en estudios concordantes de embarazo gemelar.¹⁰

En cambio, en un meta análisis por McDonald¹¹ donde incluyen 12 artículos con un total de 4385 gemelos concebidos por TRA y 11 793 de manera espontánea, observan que los primeros, tienen un mayor riesgo a las dos complicaciones que más determinan la morbilidad y mortalidad neonatal: parto pretérmino y bajo peso al nacer^{12,13}. Para parto pretérmino, el riesgo relativo fue de 1.23 (IC 95 % 1.09 - 1.41) y para bajo peso al nacimiento de 1.14 (IC95 % 1.06 - 1.22). Es de notar que la corionicidad no se especifica en los artículos incluidos en el meta análisis.

Como se ha podido demostrar, la evidencia acerca de la asociación entre desenlaces perinatales y la forma de concepción de los embarazos gemelares es contradictoria hasta el momento^{10,11,12}, por lo que nuestro objetivo es evaluar los resultados perinatales del embarazo gemelar y compararlos según el modo de concepción (espontáneo vs FIVTE).

Materiales y Métodos

Se realizó una cohorte retrospectiva, analítica, con intención clínica de curso clínico y pronóstico. El estudio fue desarrollado en el Instituto Nacional de Perinatología en México para evaluar los resultados perinatales obtenidos en embarazos gemelares dependiendo de la forma de la concepción (espontáneo vs FIVTE).

Se estudiaron a todas las pacientes que cursaron con un embarazo gemelar y están registradas en el expediente electrónico desde enero del 2017 a octubre del 2020; todas las pacientes incluidas en la cohorte cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: se incluyeron todos los nacimientos de embarazos gemelares ocurridos en el periodo de tiempo mencionado, que cuentan con la información completa en el expediente electrónico y que llevaron un control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología hasta la resolución del embarazo. En cuanto a los embarazos logrados por FIVTE, el único criterio es que dicha técnica se haya realizado en el servicio de Biología de la Reproducción del INPer. Se excluyeron a las pacientes que terminaron el embarazo fuera del INPer o tenían expedientes incompletos.

Se revisaron los expedientes electrónicos de las madres para evaluar las características tales como edad, historia obstétrica, edad gestacional a la resolución, indicación de la resolución y comorbilidades asociadas; se revisaron los expedientes neonatales para evaluar mortalidad y morbilidad neonatal, cada uno de los fetos fue analizado de manera individual. A partir de estos datos se realizó la base de datos. Se calculó el tamaño de muestra según el artículo de Barros, et. al del año 2018 tomando en cuenta tomando la variable amenaza de parto pretérmino como referencia, la cual presentó una proporción en los casos de 0.44 y en los controles de 0.2 y con una potencia de 0.8 y un nivel de seguridad de 0.95, quedando en 58 casos por grupo.¹⁴

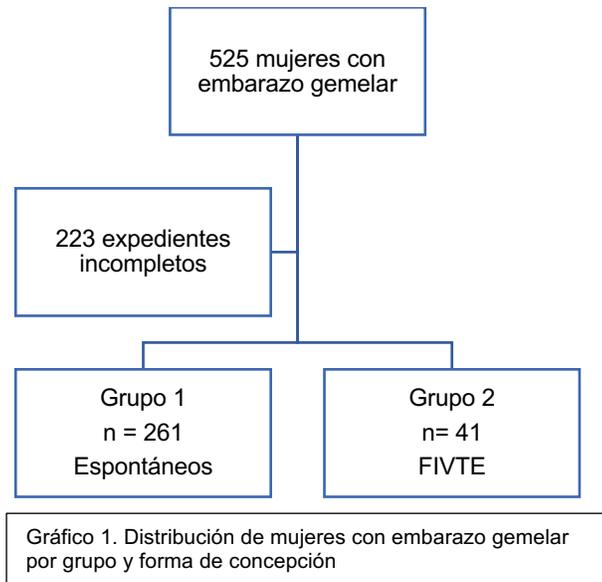
El análisis estadístico fue realizado con el software SPSS (versión 21.0; SPSS Inc. Chicago, IL); Se realizó un análisis descriptivo y posteriormente un análisis comparativo y obtención de RR's en variables independientes y dependientes dicotomizadas. Las comparaciones fueron analizadas utilizando ji cuadrada. No se encontró normalidad en los datos. La significancia estadística se consideró con un p menor a 0.05.

Esta investigación consideró los aspectos de buena práctica para la investigación plasmados en la Declaración de Helsinki, en la declaración de Ginebra y en Ley General de

Salud en materia de investigación. La cual según el capítulo 17, es una investigación sin riesgo. Tanto el tratamiento de la Fertilización in vitro, como la transferencia de embriones, así como el control prenatal y la resolución del embarazo son prácticas clínicas rutinarias. Mismas que son explicadas a los pacientes obteniéndose para las intervenciones consentimientos informados específicos. La técnica FIVTE es parte clínica habitual en el departamento de Biología de la Reproducción y el seguimiento de los embarazos gemelares se realizó de la misma forma en el departamento de obstetricia con atención en ambos departamentos por médicos adscritos estandarizados y certificados.

Resultados

En el periodo de estudio mencionado se incluyeron 525 expedientes de los cuales, 223 se observaron incompletos por lo que se incorporaron 302 pacientes con embarazo gemelar, de las cuales 41 se lograron por reproducción asistida (FIVTE) y 261 de manera espontánea (Gráfico 1).



Las características generales de las pacientes fueron: edad 30.8 ± 6.8 años; IMC 29.2 ± 5.0 kg/m²; la mayor parte de los embarazos fueron bicoriales biamnióticos (62.6%); Gestas 2 ± 1.2 , la resolución más prevalente fue la vía abdominal en un 97.4% siendo la llegada a término la indicación más frecuente en un 36.1%.

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes con embarazo múltiple			
Variables	Embarazo espontáneo (n=261)	Embarazo por FIVTE (n= 41)	p*
Edad (años) ^a	30.1 ± 6.9	35.1 ± 4.4	< 0.001
IMC (kg/m ²) ^a	29.5 ± 5.0	27.8 ± 4.7	0.499
Peso (kg) ^a	75.8 ± 44.1	68.4 ± 13.4	0.523
Talla (m) ^a	1.56 ± 17.3	1.57 ± 6.16	0.472
Corionicidad			<0.001
Monocorial Biamniótico	96 (36.7%)	0 (0%)	
Bicorial Biamniótico	149 (57.1%)	41 (100%)	
Otros	16 (6.2%)	0 (0%)	
Paridad			0.178
1 gestaciones previa	73 (28.0%)	19 (46.3%)	
2 gestaciones previas	91 (34.9%)	11 (26.8%)	
3 o más gestaciones previas	97 (37.2%)	11 (26.8%)	

^aMedia ± DE

p* < 0.05

Celdillas sombreadas se consideran datos significativos

Tabla 2. Repercusiones perinatales de pacientes con embarazos múltiples				
Variables	Embarazo espontáneo (n=261)	Embarazo por FIVTE (n= 41)	p*	RR IC 95%
Intolerancia a los carbohidratos	8 (3.1%)	5 (12.2%)	0.007	0.25 (0.09 – 0.73)
Diabetes gestacional	12 (4.6%)	3 (7.3%)	0.456	-
Hipertensión Arterial Sistémica Crónica	5 (1.9%)	3 (7.3%)	0.045	0.26 (0.65 – 1.05)
Hipertensión Gestacional	9 (3.4%)	0 (0%)	0.227	-
Preeclampsia sin datos de severidad	28 (10.7%)	3 (7.3%)	0.504	-
Preeclampsia con datos de severidad	26 (10%)	7 (17.1%)	0.175	-
Infección por SARS COV 2	4 (1.5%)	0 (0%)	0.425	-
Nefropatía	2 (0.8%)	2 (4.9%)	0.032	0.16 (0.23 – 1.085)
Hemorragia obstétrica				-
1000 a 1999 cc	37 (14.2%)	8 (19.5%)	0.603	
2000 a 2999 cc	2 (0.8%)	1 (2.4%)		
3000 o más	2 (0.8%)	1 (2.4%)		
Corioamnionitis	2 (0.8%)	0 (0%)	0.579	-

p* < 0.05

Celdillas sombreadas se consideran datos significativos

Realizando un análisis descriptivo de la variable Hemorragia obstétrica se encontró que la mayoría de las hemorragias de 1000 a 2000 cc (38 casos) ocurrieron en pacientes espontáneas y 7 en pacientes de FIVTE. En las hemorragia de 2000 a 2999 ml también se observó una tendencia hacia las pacientes con embarazo espontáneos 3 versus 1 caso. Y en las pacientes con hemorragia mayor a 3000 ml solo hubo una paciente en cada grupo.

Tabla 3. Desenlaces perinatales Feto A				
Variable	Embarazo espontáneo (n=261)	Embarazo por FIVTE (n= 41)	p*	RR IC 95%
Recién nacido pretérmino	181 (69.3%)	21 (51.2%)	0.022	1.35 (0.99 – 1.84)
Peso promedio (gr)	2092 ± 538.9	2210 ± 548.2	-	-
Peso bajo para edad gestacional	49 (18.8%)	9 (22%)	0.879	-
Apgar a los 5 minutos < 7	6 (2.3%)	1 (2.4%)	0.956	-
Ventilación mecánica	16 (6.1%)	2 (4.9%)	0.809	-
Síndrome de distrés respiratorio	31 (11.9%)	3 (7.3%)	0.582	-
Taquipnea transitoria del recién nacido	23 (8.8%)	1 (2.4%)	0.313	-
Enterocolitis necrozante	10 (3.8%)	0 (0%)	0.375	-
Hemorragia interventricular	5 (1.9%)	3 (7.3%)	0.117	-
Asfixia	1 (0.4%)	0 (0%)	0.859	-
Muerte neonatal	6 (2.3%)	3 (7.3%)	0.185	-

p* < 0.05

Celdillas sombreadas se consideran datos significativos

gr= gramos

Tabla 4. Desenlaces perinatales Feto B				
Variable	Embarazo espontáneo (n=261)	Embarazo por FIVTE (n= 41)	p*	RR IC 95%
Peso bajo para edad gestacional	21 (8%)	25 (8.3%)	0.684	-
Peso promedio (gr)	2024 ± 579.7	2148 ± 533.9	-	-
Apgar a los 5 minutos < 7	7 (2.7%)	0 (0%)	0.289	-
Ventilación mecánica	11 (4.2%)	2 (4.9%)	0.774	-
Síndrome de distrés respiratorio	43 (16.5%)	4 (9.8%)	0.539	-
Taquipnea transitoria del recién nacido	33 (12.6%)	3 (7.3%)	0.587	-
Enterocolitis necrozante	8 (3.1%)	1 (2.4%)	0.622	-
Hemorragia interventricular	5 (1.9%)	2 (4.9%)	0.309	-
Asfixia	4 (1.5%)	2 (4.9%)	0.570	-
Muerte neonatal	5 (1.9%)	1 (2.4%)	0.976	-

p* < 0.05

Casillas sombreadas se consideran datos significativos

gr = gramos

Figura 2. Destino Neonatal Gemelo A

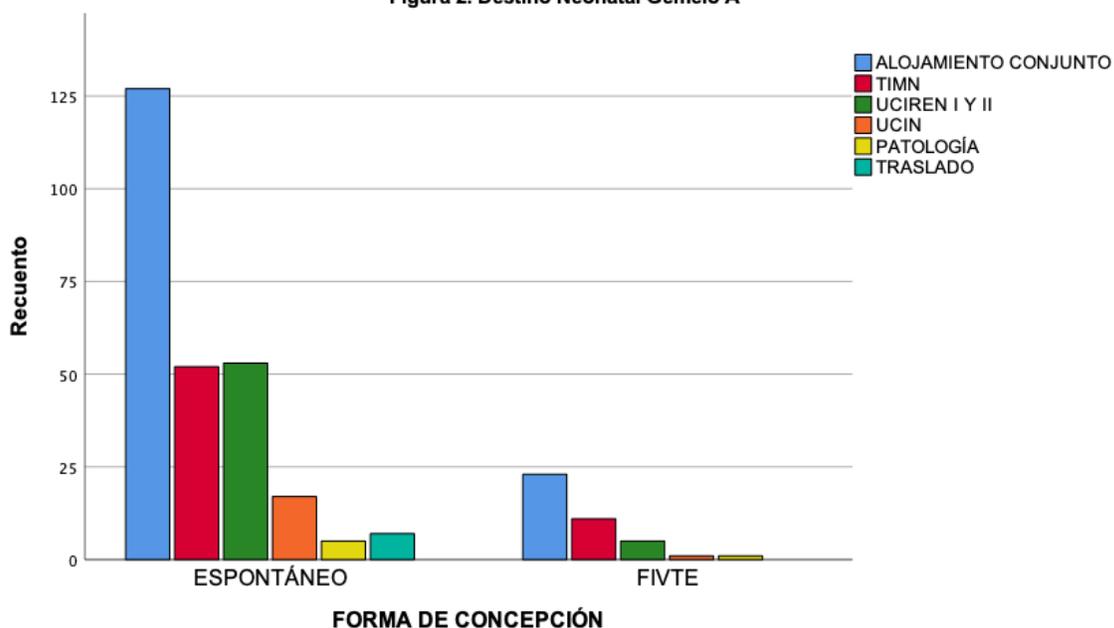
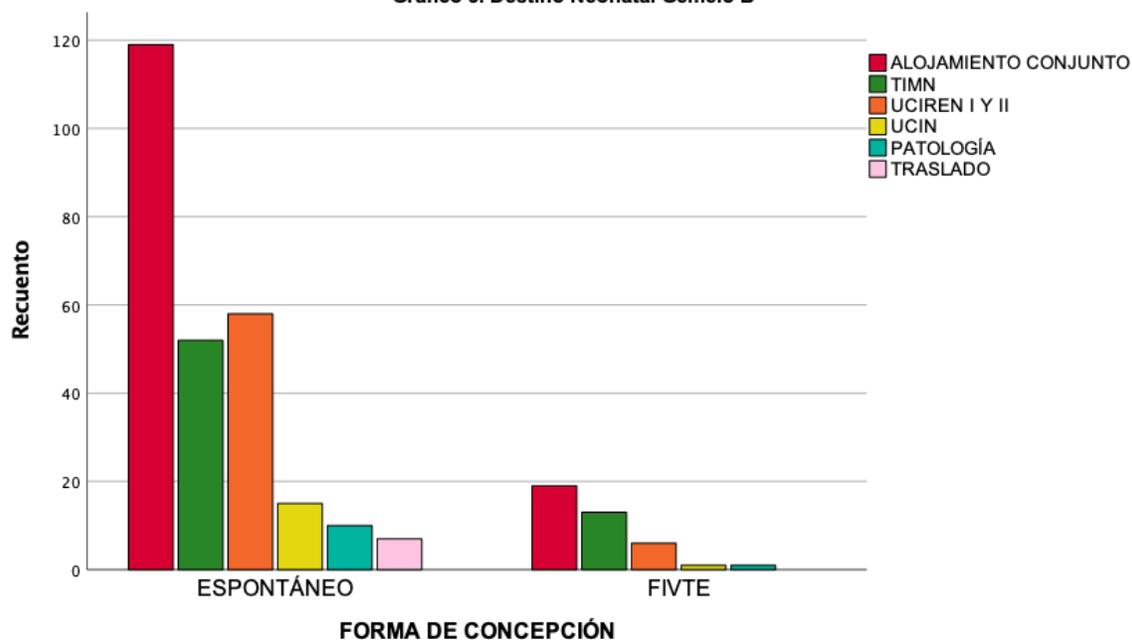


Gráfico 3. Destino Neonatal Gemelo B



En cuanto al destino neonatal posterior a la resolución se puede observar la tendencia (Gráfico 2 y 3) al ingreso a alojamiento conjunto tanto en embarazos espontáneos como lo logrados por FIVTE. Al realizar la comparación del destino neonatal de acuerdo a la forma de concepción no se encontraron diferencia significativas, reportan $p = 0.473$ para el gemelo A y $p = 0.071$ para el gemelo B.

Discusión

En el último informe de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), se reportó una incidencia del 19,6 % de embarazo gemelar ¹⁵. En nuestro Instituto la incidencia de embarazo gemelar fue de 5.4% en el periodo de tiempo mencionado. En nuestro estudio se encontró diferencia significativa en contra de los embarazos logrados por FIVTE en cuanto a Intolerancia a los carbohidratos. Otros estudios no hacen comparaciones en cuanto a esta patología, además el diagnóstico de ICHOS no se realiza como está establecido en el INPer, el cual es con un solo valor alterado en la curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 g, por lo que la comparación no es objetiva. Es importante mencionar que esta entidad tiene desenlaces perinatales descritos, sin embargo en este estudio no se observó ningún desenlace perinatal adverso.

Varios autores coinciden en que las mujeres que logran un embarazo gemelar por técnicas de reproducción asistida son de mayor edad e índice de masa corporal, y en su mayoría nulíparas, en comparación con mujeres con un embarazo gemelar espontáneo. Se considera que esto podría tener repercusiones en los resultados perinatales adversos. ^{16,18,19} Sin embargo, hay estudios que muestran que no hay diferencia alguna pese a la brecha en edades. ⁶ En este estudio, se evidenció que la edad es significativamente mayor en el grupo de pacientes que lograron embarazo por FIVTE. Sin embargo, el IMC no mostró datos significativos entre los dos grupos.

Trabajos como los de Kallen²⁰ y el de Caserta² muestran que las mujeres que se realizan ciclos de Reproducción Asistida, tienden a ser nulíparas y de mayor edad que aquellas que conciben de manera espontánea. En nuestro estudio encontramos diferencia estadísticamente significativa en la edad ($p = <0.001$) pero no en la paridad. Otras características generales de nuestras pacientes como el índice de masa corporal previo al embarazo no presentaron diferencia estadística.

Se ha afirmado que la principal complicación de la gestación múltiple es el nacimiento pretérmino ^{5, 11, 22}, lo que a su vez conduce a un aumento de cinco veces el riesgo a que ocurra óbito y siete veces el riesgo a muerte neonatal ²¹. Aunque otros autores ^{3, 17} no encuentran este aumento del riesgo en pacientes pareadas para edad materna y paridad. En nuestro estudio, no observamos diferencia estadística en el nacimiento pretérmino entre

los dos grupos. De igual forma se compraron las muertes neonatales por cada gemelo dependiendo la forma de concepción y no se encontró diferencia significativa entre estos.

En relación con el destino inmediato de los recién nacidos vivos, se observó una ligera tendencia del alojamiento conjunto entre los recién nacidos de embarazos logrados espontáneamente y mayor tendencia a enviar a los recién nacidos del grupo 2 terapias neonatales, sin alcanzar diferencias significativas. Esto podría explicarse por la mayor frecuencia de recién nacidos de término y adecuado peso al nacer en el primer grupo, aunque no hay tampoco diferencias significativas. Los datos del destino inmediato de los recién nacidos vivos a la unidad de cuidados intermedios y la unidad de cuidados intensivos neonatales fueron similares en ambos grupos.

No se encontraron diferencias en el resto de los resultados perinatales adversos. Se observó mayor tendencia de nacimientos pretérmino en el grupo uno, pero ésta no fue significativa. Se confirmó lo reportado por Kanat-Pektas y colaboradores, quienes identificaron una tasa de nacimiento pretérmino similar en el grupo de embarazos gemelares espontáneos y los logrados por técnicas de reproducción asistida.¹⁸ Sin embargo, McDonald y colaboradores reportaron que los embarazos gemelares logrados por fertilización in vitro tienen mayor riesgo de parto pretérmino que los embarazos gemelares espontáneos (RR 1.23 IC 95% 1.09 - 1.41) al parear los datos de acuerdo con la edad materna.¹¹

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que se evaluaron una mayor cantidad de expedientes con embarazos gemelares a comparación de otros estudios. Se evaluaron mayor número de desenlaces neonatales y fueron desarrollados individualmente por cada recién nacido. El tratamiento de los datos fue realizado con alta confiabilidad. Se observó que la infección por SARS COV2 se presentó en 4 embarazos gemelares, sin embargo no mostró un resultado significativo para los desenlaces de este estudio.

Consideramos los riesgos perinatales y los efectos adversos de estos fueron reducidos debido al adecuado control prenatal y protocolos establecidos que se les brinda a todas las pacientes obstétricas en el INPer.

Las debilidades de este estudio se derivan principalmente de su naturaleza retrospectiva. La variable edad fue estadísticamente significativa, sin embargo se considera que no hay mucha diferencia entre las mujeres de 30 y 35 años, pues no se consideran extremos de la edad reproductiva. Se podría ampliar más el tamaño de muestra para que algunos intervalos de confianza y diferencias estadísticas que están en el límite pudieran salir significativos. Es necesario el desarrollo de más estudios controlados, aleatorizados, con un mayor número de muestra para determinar de manera conclusiva el verdadero riesgo de las técnicas de reproducción asistida.

Conclusión

Ante los resultados obtenidos, reportamos que los embarazos logrados por FIVTE no muestran un mayor riesgo en los desenlaces perinatales estudiados en comparación con los embarazos espontáneos.

Referencias

1. Choi SH, Park YS, Shim KS, et al. Recent trends in the incidence of multiple births and its consequences on perinatal problems in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25:1191-1196.
2. Kozinszky Z, Zadori J, Orvos H, Katona M, Pal A, et al. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;83:850-856.
3. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podagrosi M, Roselli D, Moscarini M: Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2014, 174:64-69.
4. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G: Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction- -the Belgian project. *Human reproduction update* 2005, 11(1):3-14.
5. Moini A, Shiva M, Arabipoor A, Hosseini R, Chehrazi M, Sadeghi M: Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2012, 165(1):29-32.
6. Morcel K, Lavoue V, Beuchee A, Le Lannou D, Poulain P, Pladys P: Perinatal morbidity and mortality in twin pregnancies with dichorionic placentas following assisted reproductive techniques or ovarian induction alone: a comparative study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2010, 153(2):138-142.
7. Lambalk CB, van Hooff M: Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. *Fertility and sterility* 2001, 75(4):731-736.
8. Vasario E, Borgarello V, Bossotti C, Libanori E, Biolcati M, Arduino S, Spinelli R, Delle Piane L, Revelli A, Todros T: IVF twins have similar obstetric and neonatal outcome as spontaneously conceived twins: a prospective follow-up study. *Reproductive biomedicine online* 2010, 21(3):422-428.
9. Szymusik I, Kosinska-Kaczynska K, Bomba-Opon D, Wielgos M: IVF versus spontaneous twin pregnancies--which are at higher risk of complications? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2012, 25(12):2725-2728.

10. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ: Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Bmj* 2004, 328(7434):261.
11. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE, Knowledge Synthesis G: Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2010, 148(2):105-113.
12. Kong B, Liu YL, Lu XD: Microarray-bioinformatics analysis of altered genomic expression profiles between human fetal and infant myocardium. *Chin Med J (Engl)* 2008, 121(14):1257-1264.
13. Kramer MS: Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987, 65(5):663-737.
14. Pita Fernández, S. (01/12/2010). *Fisterra*. Determinación del tamaño muestral. <https://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/determinacion-tamano-muestral/>
15. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Goossens V, The European IVFm et al: Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHREdagger. *Human reproduction* 2014.
16. Joy J, McClure N, Cooke IE: A comparison of spontaneously conceived twins and twins conceived by artificial reproductive technologies. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2008, 28(6):580-585.
17. Yang H, Choi YS, Nam KH, Kwon JY, Park YW, Kim YH: Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2011, 14(1):98-103.
18. Kanat-Pektas M, Kunt C, Gungor T, Mollamahmutoglu L. Perinatal and first year outcomes of spontaneous versus assisted twins: a single center experience. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:143-147.
19. Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, Klerk N, et al. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Hum Reprod* 2009;24:2321-2331.

20. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Otterblad Olausson P: In vitro fertilization in Sweden: maternal characteristics. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2005, 84(12):1185-1191.
21. Scher AI, Petterson B, Blair E, Ellenberg JH, Grether JK, Haan E, Reddihough DS, Yeargin-Allsopp M, Nelson KB: The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population-based study. *Pediatric research* 2002, 52(5):671-681.

