



# Relación entre productos por técnicas de reproducción asistida y complicaciones neonatales en pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Español de México de enero a diciembre del año 2016

Pablo Tietzsch-Escalante,<sup>1</sup> Alejandro Moguel-Hernández,<sup>1</sup> José Iglesias-Leboreiro,<sup>2</sup> Isabel Bernárdez-Zapata,<sup>3</sup> José Luis Ramírez-Haua,<sup>4</sup> Ariela Braverman-Bronstein<sup>5</sup>

## Resumen

**Introducción:** El uso de técnicas de reproducción asistida (TRA) se ha incrementado recientemente. La literatura menciona cuatro complicaciones principales: prematuridad, bajo peso al nacer, embarazo múltiple y mortalidad. Sin embargo, la evidencia de otras complicaciones neonatales asociadas a la reproducción asistida es escasa. **Objetivo:** Describir complicaciones asociadas a TRA que presentan los pacientes ingresados a la UCIN en el lapso de un año. **Métodos:** Estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron todos los recién nacidos únicos ingresados a UCIN del Hospital Español de México durante el año 2016. Estos pacientes fueron observados durante su estancia hospitalaria y la información se recabó de los expedientes clínicos. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del hospital. **Resultados:** Se incluyeron 139 recién nacidos, de los cuales en 22.3% se utilizó alguna TRA. Las complicaciones más comunes fueron las respiratorias, seguidas de las infecciosas y neurológicas. Se descubrió que los recién

## Summary

**Background:** The use of assisted reproductive techniques (ART) has increased recently. Studies look into four principal complications: prematurity, low birth weight, multiple gestations and mortality. However, there is poor evidence of other complications in association with ART. **Objective:** Describe complications associated with ART presented in patients admitted to the NICU in the lapse of one year. **Methods:** Prospective cohort study. Included every newborn of singleton pregnancies that was admitted to the NICU of the Hospital Español of Mexico, during 2016. Patients were followed during the entire hospital stay and information was looked up from the patient's files. The protocol was approved by the ethics committee of the hospital. **Results:** A total of 139 singleton newborns admitted to the NICU, from which 22.3% used some kind of ART. The complications more commonly presented were respiratory, followed by infectious and neurologic. We found that newborns by ART have a higher probability

<sup>1</sup> Médico Residente de la Especialidad de Neonatología. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

<sup>2</sup> Pediatra-Neonatólogo, Jefe de la División de Pediatría y Neonatología.

<sup>3</sup> Pediatra-Neonatólogo. Jefa de Cúneo Fisiológico.

<sup>4</sup> Pediatra-Neonatólogo. División de Pediatría.

<sup>5</sup> Maestra en Salud Pública.

Hospital Español de México.

*Correspondencia:*

Dr. Pablo Tietzsch Escalante

Correo electrónico: pablo.tietzsch@gmail.com

*Aceptado:* 21-08-2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

nacidos productos de TRA tienen mayor probabilidad de presentar prematuridad y de requerir apoyo con ventilación mecánica comparados con los recién nacidos de productos espontáneos. **Conclusión:** Los productos por TRA tienen mayor probabilidad de tener complicaciones neonatales, no sólo al nacimiento como la prematuridad, sino a lo largo de su internamiento en UCIN.

**Palabras clave:** Técnicas de reproducción asistida, prematuridad, complicaciones.

of being premature and requiring mechanical ventilation compared to newborns conceived spontaneously. **Conclusion:** Products by ART have a higher risk of presenting neonatal complications, not only at birth like prematurity, but during all the hospital stay in the NICU.

**Key words:** Assisted reproductive techniques, premature, complications.

## INTRODUCCIÓN

El primer nacimiento por fertilización *in vitro* fue el de la niña Louise Brown en 1978 en Inglaterra.<sup>1,2</sup> En Latinoamérica el primer nacimiento por fertilización *in vitro* se produjo en 1984 en Colombia.<sup>3</sup> Desde entonces la cantidad de embarazos en los que se utilizan técnicas de reproducción asistida (TRA) ha aumentado exponencialmente. En Europa de todos los nacimientos se estima que de 2 a 3% son productos de fertilización *in vitro*, mientras que en Estados Unidos este porcentaje es de 0.7%.<sup>2,4</sup> Aunque en México no se tienen cifras exactas, también se ha observado un aumento de los embarazos por TRA en las últimas dos décadas, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología se ha estimado un aumento de 20 a 30% de embarazos gemelares por TRA.<sup>5</sup>

Dentro de las complicaciones de las TRA, especialmente de la fertilización *in vitro*, está el embarazo múltiple.<sup>5</sup> Como consecuencia del incremento del uso de TRA se ha evidenciado un aumento en la incidencia de embarazos gemelares. En la literatura se describen como embarazos gemelares 1% de los embarazos espontáneos y hasta 35% por TRA.<sup>6</sup> Además del embarazo múltiple, algunos trabajos reportan otras complicaciones asociadas a las TRA como la prematuridad, el peso bajo al nacer y la mortalidad neonatal. Por otra parte, se ha observado un aumento de 30% en los ingresos a las unidades de cuidados intensivos neonatales. La prematuridad sigue siendo la primera causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y los productos obtenidos por fertilización *in vitro* tienen dos veces más riesgo de ser prematuros,<sup>7,8</sup> aunque existen también estudios que no han revelado ninguna relación entre los productos de TRA y complicaciones neonatales.<sup>1,9,10</sup>

La mayor parte de la literatura se enfoca en estudiar cuatro complicaciones principalmente: prematuridad, bajo peso al nacer, embarazo múltiple y mortalidad neonatal.<sup>1,6,10</sup> No obstante, en los pacientes que ingresan a la UCIN suele haber un gran número de complicaciones en todos los sistemas, pero no se ha estudiado su asociación con TRA.

El objetivo de este estudio es: a) describir las principales complicaciones neonatales presentadas en pacientes ingresados a la UCIN, b) determinar la asociación entre dichas complicaciones neonatales y TRA.

## MÉTODOS

Estudio de cohorte prospectivo en el que se incluyeron todos los recién nacidos únicos que ingresaron a la UCIN en el Hospital Español de México en el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2016. Estos pacientes fueron observados durante toda su estancia hospitalaria y toda la información se recabó de los expedientes clínicos. El protocolo fue aprobado por el Servicio de Pediatría del Hospital Español de México.

Se clasificó a los recién nacidos en dos grupos de acuerdo con el método de concepción: a) productos de TRA, recién nacidos cuyos padres o médico reportaron haber utilizado algún tipo de TRA: inducción a la ovulación, donación de óvulo o espermia, selección espermática, fertilización *in vitro*, inyección espermática intracitoplasmática, inseminación intracervical, inseminación intrauterina, transferencia de gametos intratubáricos y transferencia de cigoto intratubárico; b) productos espontáneos, recién nacidos cuyos padres refirieron no haber requerido el apoyo de TRA para lograr el embarazo.

Las variables dependientes de interés fueron: recién nacidos pretérmino, peso bajo al nacer, complicaciones respiratorias, digestivas, neurológicas, metabólicas e infecciosas y la necesidad de apoyo con ventilación mecánica durante la estancia. Se consideró como pretérmino a todos los recién nacidos con una edad gestacional al nacimiento menor o igual a 36.6 semanas de gestación, como término a los recién nacidos entre 37 y 41.6 semanas de gestación al nacimiento.<sup>11</sup> En cuanto al peso para la edad se utilizaron las tablas de Lubchenco considerando peso bajo para la edad por debajo del percentil 10, adecuado para la edad gestacional entre el percentil 10 y percentil 90 y grande para la edad gestacional por arriba del percentil 90.<sup>12</sup>

Se consideraron covariables maternas las siguientes variables: edad materna, educación, estado civil, antecedentes patológicos maternos previos al embarazo y complicaciones o enfermedades asociadas al embarazo. Se incluyó también como covariable el sexo del recién nacido.

#### Análisis estadístico

Como parte del análisis descriptivo se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables categóricas o dicotómicas y medias y desviación estándar para las variables continuas, comparando los grupos utilizando las pruebas de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher de dos colas y t de Student respectivamente. Para el análisis inferencial se ajustaron modelos de regresión logística multivariados para cada una de las complicaciones más comunes (variable dependiente) utilizando como predictor principal la exposición a técnicas de reproducción asistida, ajustando edad materna, enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, sexo y edad gestacional del recién nacido (esta última covariable no se incluyó en el modelo de prematurez). El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Stata 13 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

## RESULTADOS

Se incluyó un total de 139 recién nacidos que ingresaron a la UCIN, de los cuales en 22.3% se usó alguna TRA. En el **cuadro 1** se describen las características de los recién nacidos incluidos en el estudio. De los recién nacidos, 89.2% se obtuvo vía cesárea. La media de semanas de gestación al nacimiento fue mayor en los recién nacidos espontáneos en comparación con los recién nacidos por TRA (36 versus 33;  $p < 0.001$ ); asimismo, se observó que el porcentaje de recién nacidos pretérmino es mayor en el grupo de TRA (80.6 versus 52.8%;  $p = 0.005$ ). Los recién nacidos productos de TRA presentaron un peso al nacimiento menor comparado con los recién nacidos productos de embarazos espontáneos (1.83 versus 2.50 kg;  $p < 0.001$ ); sin embargo, al clasificar el peso de acuerdo con la edad gestacional no se detectaron diferencias significativas en cuanto al peso bajo para la edad. En lo que respecta a la estancia en UCIN de los recién nacidos se observó que la media de días de estancia hospitalaria de los nacimientos espontáneos fue de 15.56 días, mientras que de los de TRA fue de 34.61 ( $p < 0.001$ ). Se utilizó ventilación mecánica en 25% de pacientes por reproducción espontánea en comparación con 61% de pacientes por TRA ( $p < 0.001$ ).

**Cuadro 1.** Características de los recién nacidos de acuerdo con el tipo de concepción.

	Total 139 (100%)	Espontáneo 108 (77.7%)	TRA 31 (22.2%)	Valor p <sup>1</sup>
Método interrupción del embarazo				0.124
Parto	15 (10.8)	14 (13.0)	1 (3.2)	
Cesárea	124 (89.2)	94 (87.0)	30 (96.8)	
Semanas de gestación (media $\pm$ DE)	35.2 $\pm$ 3.3	36 $\pm$ 3	33 $\pm$ 4	< 0.001
Edad gestacional				0.005
Término	57 (41.0)	51 (47.2)	6 (19.4)	
Pretérmino	82 (59.0)	57 (52.8)	25 (80.6)	
Sexo				0.505
Masculino	79 (56.8)	63 (58.3)	16 (51.6)	
Femenino	60 (43.2)	45 (41.7)	15 (48.4)	
Peso al nacimiento (media $\pm$ DE)	2.35 $\pm$ 0.77	2.50 $\pm$ 0.67	1.83 $\pm$ 0.85	< 0.001
Peso para la edad				
Bajo	21 (15.1)	16 (14.8)	5 (16.1)	0.857
Normal	111 (79.9)	86 (79.6)	25 (80.6)	0.901
Alto	7 (5.0)	6 (5.6)	1 (3.2)	0.601
Estancia en UCIN				
Ventilación mecánica	47 (33.8)	28 (25.9)	19 (61.3)	< 0.001
Días de estancia en UCIN (media $\pm$ DE)	19.84 $\pm$ 22.60	15.56 $\pm$ 19.39	34.61 $\pm$ 26.65	< 0.001

<sup>1</sup> Prueba de t de Student,  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher de dos colas.

TRA = técnicas de reproducción asistida; UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

En el **cuadro 2** se describen las características de las madres. Se confirmó que 87.9% de éstas tienen una escolaridad de licenciatura o más alta y 85.2% están casadas, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El tabaquismo y la diabetes fueron los antecedentes maternos previos al embarazo con 9.7 y 3.2% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En cuanto a las enfermedades asociadas al embarazo, 38.7% de los embarazos por TRA presentaron enfermedad hipertensiva del embarazo en comparación con 19.4% en los embarazos espontáneos ( $p = 0.026$ ). El diagnóstico de retraso en el crecimiento intrauterino fue de 16.5% de los embarazos sin diferencias significativas entre los grupos.

Dentro de las complicaciones en el internamiento (**Figura 1**) se agruparon por sistemas: las complicaciones con mayor incidencia fueron las respiratorias en 100% por TRA y 68.5% por embarazo espontáneo ( $p < 0.001$ ), dentro de las complicaciones respiratorias se tomaron en cuenta la membrana hialina, dificultad respiratoria, neumotórax, hipertensión pulmonar, broncodisplasia y neumonía, seguidas de las infecciosas, sepsis neonatal temprana y tardía en 56.5% de concepción espontánea versus 87.1% por TRA ( $p = 0.002$ ) y las complicaciones neurológicas en

las cuales se incluyeron hemorragia intraventricular, leucomalacia, crisis convulsivas y retinopatía del prematuro en 48.4% de los TRA contra 8.3% de los espontáneos ( $p < 0.001$ ). Las complicaciones cardiológicas englobaron persistencia de conducto arterioso, comunicación interauricular y comunicación interventricular, entre otras y se presentaron en 20.4% de los espontáneos contra 48.4% por TRA ( $p = 0.002$ ). Las hematológicas fueron anemia, trombocitopenia, leucopenia y neutropenia en 20.4% de los espontáneos y en 64.5% por TRA ( $p < 0.001$ ). La mortalidad en el año en el que se realizó el estudio fue de 4%, de la cual 12.9% fueron por TRA contra 1.8% de los espontáneos ( $p > 0.001$ ).

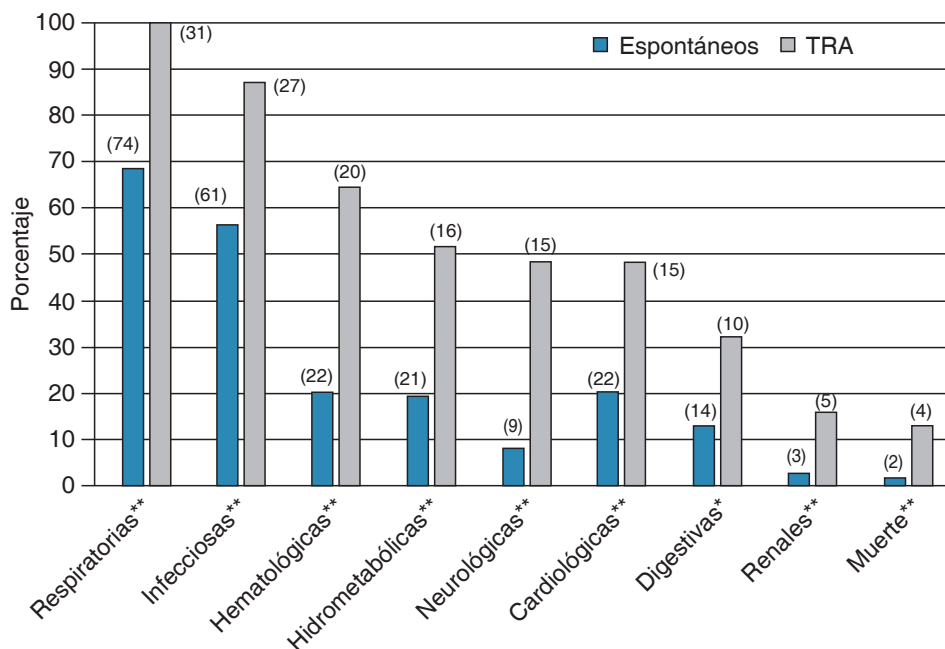
En el **cuadro 3** se muestran los resultados de los modelos de regresión logística ajustados por edad materna, antecedentes de enfermedad hipertensiva del embarazo, sexo del recién nacido y semanas de gestación del recién nacido (excepto del modelo que incluye prematuridad como variable dependiente). Los recién nacidos de embarazos por TRA tienen 4.2 más probabilidad de ser prematuros comparados con los recién nacidos de embarazos espontáneos (RM 4.2 [1.48, 11.92] ( $p = 0.007$ )). Asimismo, los recién nacidos de embarazos por TRA tienen 7.51 veces más probabilidad

**Cuadro 2.** Características de las madres de acuerdo con el tipo de concepción.

	Total 139 (100%)	Espontáneo 108 (77.7%)	TRA 31 (22.3%)	Valor p <sup>1</sup>
Edad materna (media $\pm$ DE)	33.67 $\pm$ 5.12	33.06 $\pm$ 4.81	35.81 $\pm$ 5.66	0.008
Escolaridad				
Preparatoria	15 (10.8)	13 (12.0)	2 (6.5)	0.377
Licenciatura	94 (67.6)	71 (65.7)	23 (74.2)	0.375
Postgrado	30 (21.6)	24 (22.2)	6 (19.4)	0.732
Estado civil				
Soltera	7 (5.0)	4 (3.7)	3 (9.7)	0.180
Casada	114 (82.0)	92 (85.2)	22 (71.0)	0.069
Unión libre	18 (12.9)	12 (11.1)	6 (19.4)	0.228
Antecedentes previos al embarazo				
Obesidad	33 (25.4)	22 (22.2)	11 (35.5)	0.139
Antecedente patológico <sup>2</sup>	21 (15.1)	14 (13.0)	7 (22.6)	0.187
Hipotiroidismo	17 (12.2)	13 (12.0)	4 (12.9)	0.897
Tabaquismo	14 (10.1)	11 (10.2)	3 (9.7)	0.934
Enfermedades asociadas al embarazo				
Infecciones	79 (56.8)	63 (58.3)	16 (51.6)	0.505
Diabetes gestacional	5 (3.6)	4 (3.7)	1 (3.2)	0.900
Enfermedad hipertensiva del embarazo	33 (23.7)	21 (19.4)	12 (38.7)	0.026
Restricción del crecimiento intrauterino	23 (16.5)	15 (13.9)	8 (25.8)	0.115

<sup>1</sup> Prueba t de Student,  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher de dos colas.

<sup>2</sup> Diabetes mellitus, hipertensión arterial previa al embarazo, endometriosis, lupus, síndrome antifosfolípidos.  
TRA = técnicas de reproducción asistida.



Se describen las prevalencias y número de casos [% (n)] de las complicaciones más frecuentes de acuerdo con el tipo de concepción en los pacientes de UCIN, así como los resultados de las pruebas de  $\chi^2$  o exacta de Fisher, según sea el caso. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ . TRA = técnicas de reproducción asistida.

**Figura 1.**

Principales complicaciones neonatales de acuerdo con el tipo de concepción.

de presentar complicaciones neurológicas (RM 7.51 [2.18, 25.84] ( $p = 0.001$ )). También se detectaron asociaciones significativas entre el uso de TRA y la probabilidad de tener complicaciones hematológicas (RM 3.78 [1.2, 11.86] ( $p = 0.023$ )), la probabilidad de complicaciones infecciosas (RM 3.57 [1.01, 12.69] ( $p = 0.049$ )) y la probabilidad de requerir apoyo con ventilación mecánica (RM 3.3 [1.17, 9.3] ( $p = 0.024$ )). El resto de las complicaciones neonatales no tuvieron significancia estadística.

## DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue describir las complicaciones que presentaron los pacientes ingresados a la UCIN y determinar la asociación de dichas complicaciones con TRA en el lapso de un año (2016). Se observó que las complicaciones más comunes fueron las respiratorias, seguidas de las infecciosas y neurológicas. Por otra parte, se encontró que los recién nacidos productos de TRA tuvieron mayor probabilidad de presentar prematuridad, complicaciones neurológicas, infecciosas, hematológicas y de requerir apoyo con ventilación mecánica en comparación con los recién nacidos productos espontáneos.

En la literatura se reporta una prevalencia de TRA de 7.2%, la cual es menor con respecto a la observada en nuestro estudio (22.2%). Existen diferentes explicaciones para esto, una de ellas es que en nuestro hospital existen varias clínicas de reproducción asistida, lo cual incrementa la probabilidad de que los pacientes ingresados al hospital las utilicen. Adicionalmente, la mayoría de los pacientes

**Cuadro 3.** Asociación entre técnicas de reproducción asistida y complicaciones neonatales.

	OR [IC 95%]	Valor p
Prematuridad	4.2 [1.48, 11.92]	0.007
Neurológicas	7.51 [2.18, 25.84]	0.001
Hematológicas	3.78 [1.2, 11.86]	0.023
Sepsis	3.57 [1.01, 12.69]	0.049
Ventilación mecánica	3.3 [1.17, 9.3]	0.024
Peso para la edad	0.8 [0.24, 2.62]	0.713
Cardiológicas	2.27 [0.84, 6.08]	0.104
Hidrometabólicas	1.92 [0.67, 5.47]	0.224
Renales	2.88 [0.43, 19.26]	0.273
Muerte neonatal	5.29 [0.64, 43.98]	0.123

Todos los modelos fueron ajustados por edad materna, antecedentes de enfermedad hipertensiva del embarazo, sexo del recién nacido y excepto prematuridad, también por semanas de gestación del recién nacido.

en el hospital son de estrato socioeconómico medio-alto, lo cual facilita el uso de estas técnicas para la población de estudio.

Nuestros resultados muestran que los productos de alguna TRA tienen más probabilidades de presentar prematuridad y peso bajo para la edad gestacional. Estos hallazgos son similares a los de Jackson y cols.<sup>1</sup> que revelaron que los productos de TRA tienen más riesgo de sufrir mortalidad



perinatal, parto pretérmino y nacer con peso bajo para la edad gestacional y peso muy bajo para la edad gestacional. Algunas investigaciones mencionan que los productos de TRA tienen mayor incidencia de peso bajo para la edad, el estudio que nos ocupa demostró que la media de peso de los productos de TRA es menor que la de los espontáneos; sin embargo, al clasificar el peso de los recién nacidos de acuerdo con la edad gestacional, la mayoría de los recién nacidos por TRA tenían un peso normal para la edad, lo cual también fue reportado por Sanchis Calvo y cols.<sup>1,8</sup> Por otro lado, contrario a lo que se describe en la literatura, en los niños ingresados a UCIN no se encontró ninguna asociación entre producto de TRA y presentar peso bajo al nacimiento.

La evidencia de las complicaciones asociadas a TRA se ha enfocado en estudiar principalmente prematuridad, peso bajo, mortalidad y malformaciones, aunque nuestro estudio reveló que existe mayor incidencia de complicaciones neonatales en los recién nacidos productos de TRA. Específicamente se observó mayor probabilidad de sufrir complicaciones neurológicas, hematológicas e infecciosas asociadas a TRA ajustando las complicaciones maternas y la edad gestacional del recién nacido. Aparte de las complicaciones mencionadas, se descubrió que los recién nacidos productos de TRA tienen 3.3 más probabilidad de requerir ventilación mecánica en comparación con los recién nacidos espontáneos. Si bien estas complicaciones no son resultados directos de las TRA y probablemente están mediadas por otros factores, estudios futuros enfocados en determinar estos factores mediadores podrían dar información útil sobre manejos específicos que deben recibir estos recién nacidos para evitar que surjan complicaciones.

Existen limitaciones dentro de este trabajo que es necesario mencionar. La más importante es la posibilidad de que exista confusión residual que afecte las asociaciones examinadas con los modelos de regresión logística. Aunque se intentó controlar por variables confesoras o mediadoras para determinar únicamente el efecto de las TRA en las complicaciones, existen otros factores como el tipo de TRA que también pueden tener un efecto en esta asociación; sin embargo, para este trabajo no contábamos con esta información. Es necesario realizar estudios que evalúen la asociación entre TRA específicas y complicaciones para fortalecer la evidencia. Otra limitación es que nuestra población se restringe a pacientes en la UCIN, lo cual impide la comparación de algunas complicaciones como prematuridad o peso bajo con otras investigaciones que incluyen a recién nacidos en general. Una limitación más es que al incluir solamente pacientes de UCIN se restringe el número de pacientes, por lo que es importante interpretar los resultados con cautela.

Llevar a cabo estudios metacéntricos que incrementen el número de pacientes podría ser útil para determinar si las asociaciones observadas se mantienen. Además, como se mencionó anteriormente el hospital cuenta con ciertas características que probablemente impidan la generalización de los resultados a la población general, realizar este tipo de investigaciones en otros hospitales ayudaría a conocer más a fondo los riesgos de TRA en los recién nacidos en la población mexicana.

## CONCLUSIÓN

Podría decirse que los niños concebidos por TRA tienen mayor probabilidad de presentar complicaciones neonatales, no sólo al momento del nacimiento como la prematuridad, sino a lo largo de su internamiento en UCIN. Como médicos es importante conocer estos riesgos para poder brindar mejor atención a los pacientes y tratar de prevenir estas complicaciones. La vigilancia estrecha en los pacientes de UCIN es vital para su buena evolución; sin embargo, este estudio provee evidencia de que es necesario mantener a los pacientes productos de TRA aún más vigilados para prevenir y actuar de manera oportuna en el caso de complicaciones. Es necesario realizar investigaciones más amplias en el futuro que analicen esta asociación para determinar otros factores que puedan estar implicados en la asociación y fortalecer la evidencia.

Agradecimientos: al Hospital Español de México.

## REFERENCIAS

1. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following *in vitro* fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004; 103 (3): 551-563.
2. Ortiz-Movilla R, Acevedo-Martín B. Reproducción asistida y salud infantil. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2010; 12 (48): 651-671.
3. Enrique-Schwarze MJ, Zegers-Hosghild FF, Galdames VV. Reproducción asistida en Latinoamérica y Chile. *Rev Méd Clín Las Condes.* 2010; 21 (3): 451-456.
4. Sebastiani G, Pertierra-Cortada A, Vidal-Sordé E, Figueras-Aloy J, Balasch-Cortina J. Factors associated with assisted reproduction technologies and neonatal outcomes. *An Pediatr (Barc).* 2009; 70 (4): 323-332.
5. Delgado-Becerra A, Morales-Barquet DA. Epidemiología del embarazo gemelar doble en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. *Perinatol Reprod Hum.* 2013; 27 (3): 153-160.
6. Noriega-Alvarez R, Iglesias-Leboreiro J, Bernardez-Zapata I. Comparación clínica de reproducción asistida y concepción espontánea en gemelos prematuros. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014; 52 (5): 544-549.
7. Weghofer A, Klein K, Stammeler-Safar M, Worda C, Barad DH, Husslein P et al. Can prematurity risk in twin pregnancies after *in vitro* fertilization be predicted? A retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009; 7: 136.

8. Sanchis-Calvo A, Marcos-Puig B, Juan-García L, Morales Suárez-Varela MM, Abeledo-Gómez A, Balanzá-Machancosa R et al. Características de los recién nacidos tras fecundación *in vitro*. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70 (4): 333-339.
9. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from *in vitro* fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med*. 2011; 8 (1): e1000386.
10. Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. *In vitro* fertilization and preterm delivery, low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit: a prospective follow-up study. *Fertil Steril*. 2010; 94 (6): 2102-2106.
11. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Aceves-Gómez M. Clasificación de los niños recién nacidos. *Rev Mex Pediatr*. 2012; 79 (1): 32-39.
12. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963; 32: 793-800.