



Resultados perinatales de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIVTE): un estudio de casos y controles*

Juan Carlos Barros Delgadillo,** Luz María Alvarado Méndez,*** Viridiana Gorbea Chávez,**** Sergio Villalobos Acosta,** Víctor Sánchez Solís,** Fernando Gaviño Gaviño¹

Nivel de evidencia: II-2

RESUMEN

Antecedentes: en 1978 tuvo éxito el primer nacimiento por fertilización *in vitro*. Esta técnica de reproducción asistida se convirtió en alternativa de tratamiento para las parejas con infertilidad que no habían logrado el embarazo con tratamientos convencionales. Poco a poco las condiciones de tratamiento clínico y de laboratorio mejoraron, lo que resultó en mayor número de embarazos. En 1985 se publicó el primer estudio que mostró resultados perinatales adversos en embarazos con fertilización *in vitro*. Algunos investigadores atribuyeron esos resultados al aumento en el número de embarazos múltiples de pacientes mayores de 35 años y a los antecedentes de infertilidad.

Objetivo: comparar los resultados perinatales de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones vs espontáneos.

Pacientes y métodos: estudio retrospectivo de casos y controles. Se compararon embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones del 1 de octubre de 1999 al 30 de noviembre del 2004 con embarazos espontáneos pareados por edad materna y número de fetos. Se reportaron complicaciones obstétricas y perinatales y se compararon entre ambos grupos.

Resultados: se analizaron 26 vs 52 embarazos simples, 10 vs 20 gemelares, 5 vs 5 triples, no hubo control para los embarazos cuádruple y quintuple. La edad gestacional al nacimiento y el Capurro en los embarazos con feto único fueron de 37.8 vs 38.8 y 38.2 vs 39.4 semanas en los grupos de estudio y control, respectivamente ($p < 0.05$), el sexo femenino fue más frecuente en los embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones ($p < 0.05$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la rotura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, preeclampsia, diabetes gestacional, placenta adherida, nacimiento pretérmino y bajo peso al nacimiento, entre otras. El peso promedio de los embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones fue de 2,962.8 g (embarazos simples), 2,100 g (embarazos gemelares) y 1,532 g (embarazos gemelares y triples). Se observó incidencia alta de parto pretérmino en embarazos gemelares, sin diferencia estadística.

Conclusiones: la tasa de complicaciones perinatales de los embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones no es mayor a la de los embarazos espontáneos. Los gemelares dobles tienen riesgo elevado de parto pretérmino, independientemente del procedimiento de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones.

Palabras clave: fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, resultados perinatales.

ABSTRACT

Background: In 1978 the first successful birth by *in vitro* fertilization took place and this assisted reproduction technique became alternative of treatment in the couples with infertility that had not obtained pregnancy with conventional treatments. The conditions of clinical treatment and laboratory improved, which were in greater number of pregnancies. In 1985 the first study was published that showed adverse perinatal results in pregnancies obtained with fertilization *in vitro*. Some researchers attributed these results to the increase in the number of multiple pregnancies, pregnant patients older than 35 years, and to the antecedents of infertility.

Objective. To compare the perinatal outcomes of pregnancies obtained by *in vitro* IVFET vs spontaneous pregnancies.

Patients and methods: A retrospective, case-control study. All pregnancies obtained after IVF ET from October 1st 1999 to November 30th 2004 were compared with a control group of naturally conceived pregnancies and matched by maternal age and the number of fetus. Data concerning obstetric complications and perinatal outcomes were recorded and matched with their control.

Results: We analyzed 26 vs 52 singleton, 10 vs 20 twins, 5 vs 5 triplet pregnancies, there were no controls for the quadruplet and quintuplet pregnancies. The mean gestational age at delivery and Capurro score in the singleton pregnancies were 37.8 vs 38.8 y 38.2 vs 39.4 weeks for the study and control groups respectively ($p < 0.05$), the female sex was more frequent in singleton pregnancies obtained by FIVTE ($p < 0.05$). There were no statistically significant difference in the premature rupture of membranes, preterm labor, preeclampsia, gestational diabetes, placenta accreta, preterm delivery and low birth weight. The mean birth weight of the pregnancies obtained by IVF were of 2,962.8, 2,100 and 1,532 g for singleton, twin, and triplet respectively. A higher incidence of preterm delivery was found in twin pregnancies but it was not statistically significant.

Conclusions: The rates of adverse perinatal outcomes of the pregnancies after IVF were not higher than pregnancies conceived spontaneously. Twin pregnancies have a greater risk to cause preterm delivery not related to the IVFET procedure.

Key words: *in vitro* fertilization embryos transfer, perinatal outcome.

RÉSUMÉ

Antécédents : en 1978 la première naissance par fertilisation *in vitro* a été réussie. Cette technique de reproduction assistée est devenue le choix de traitement pour les couples avec infertilité qui n'avaient pas atteint la grossesse avec des traitements conventionnels. Peu à peu les conditions de traitement clinique et de laboratoire ont été améliorées, ce qui a donné comme résultat un nombre majeur de grossesses. En 1985 on a publié la première étude qui a montré des résultats périnataux adverses dans des grossesses avec fertilisation *in vitro*. Quelques chercheurs ont attribué les résultats à l'augmentation dans le nombre de grossesses multiples de patientes d'âge supérieur à 35 ans et aux antécédents d'infertilité.

Objectif : comparer les résultats périnataux de grossesses par fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons vs spontanées.

Patients et méthodes : étude rétrospective cas/contrôles. On a comparé des grossesses par fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons du 1^{er} octobre 1999 au 30 novembre 2004 avec des grossesses spontanées pariées par âge maternel et nombre de fœtus. On a rapporté des complications obstétriques et périnatales qui ont été comparées entre les deux groupes.

Résultats : on a analysé 26 vs 52 grossesses simples, 10 vs 20 jumeaux, 5 vs 5 triples, il n'y a pas eu de contrôle pour la grossesse quadruple et quintuple. L'âge gestationnel à la naissance et le Capurro dans les grossesses avec fœtus unique a été de 37,8 vs 38,8 et 38,2 vs 39,4 semaines dans les groupes d'étude et contrôle, respectivement ($p < 0,05$), le sexe féminin a été le plus fréquent dans les grossesses par fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons ($p < 0,05$). Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives dans la rupture prématurée de membranes, menace d'accouchement avant-terme, prééclampsie, diabète gestatoire, placenta collé, naissance avant-terme et faible poids à la naissance, parmi d'autres. La moyenne du poids des grossesses par fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons a été de 2,962,8 g (grossesses simples), 2,100 g (grossesses jumeaux) et 1,532 g (grossesses jumeaux et triples). On a observé haute incidence d'accouchement avant-terme dans des grossesses jumeaux sans différence statistique.

Conclusions : le taux de complications périnatales des grossesses par fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons n'est pas supérieur à celui des grossesses spontanées. Les jumeaux doubles ont risqué élevé d'accouchement avant-terme, indépendamment du procédé de fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons.

Mots-clé : fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons, résultats périnataux.

RESUMO

Antecedentes: em 1979 houve sucesso no primeiro nascimento por fertilização *in vitro*. Esta técnica de reprodução assistida virou uma alternativa de tratamento para os casais com infertilidade que não conseguiram gravidez com tratamentos convencionais. Aos poucos, as condições de tratamento clínico e de laboratório melhoraram, o que trouxe como consequência um maior número de gravidezes. Em 1985 publicou-se o primeiro estudo que evidenciou resultados perinatais adversos em gravidezes com fertilização *in vitro*. Alguns pesquisadores atribuíram os resultados ao acréscimo no número de gravidezes múltiplas em pacientes maiores de 35 anos de idade e aos antecedentes de infertilidade.

Objetivo: comparar os resultados perinatais de gravidezes por fertilização *in vitro* com transferência de embriões vs espontâneos.

Pacientes e métodos: Estudo retrospectivo de casos e controles. Compararam-se gravidezes por fertilização *in vitro* com transferência de embriões do 1 de outubro de 1999 ao 30 de novembro de 2004 com gravidezes espontâneas pareadas por idade materna e número de fetos. Relataram-se complicações obstétricas e perinatais e se compararam entre ambos grupos.

Resultados: analisaram-se 26 vs 52 gravidezes simples, 10 vs 20 gemelares, 5 vs 5 triples, não houve controle para gravidez quadrigêmea e quintupla. A idade gestacional ao nascimento e o Capurro nas gravidezes com feto único foi de 37,8 vs 38,8 e 38,2 vs 39,4 semanas nos grupos de estudo e controle, respectivamente ($p < 0,05$), o sexo feminino foi mais frequente nas gravidezes por fertilização *in vitro* com transferência de embriões ($p < 0,05$). Não houve diferenças significativas estatisticamente na rotura prematura de membranas, ameaça de parto pré-termo, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, placenta aderida, nascimento, nascimento pré-termo e baixo peso ao nascimento entre outras. O peso médio das gravidezes por fertilização *in vitro* com transferência de embriões foi de 2,962,8 g (gravidezes simples), 2,100 g (gravidezes gemelares) e 1,532 g (gravidezes gemelares y triples). Observou-se alta incidência de parto pré-termo em gravidezes gemelares sem diferença estatística.

Conclusões: a taxa de complicações perinatais das gravidezes por fertilização *in vitro* com transferência de embriões não é maior à das gravidezes espontâneas. As gemelares duplas têm risco elevado de parto pré-termo, independentemente do procedimento de fertilização *in vitro* com transferência de embriões.

Palavras chave: fertilização *in vitro* com transferência de embriões, resultados perinatais.

* Este trabajo obtuvo el segundo lugar del Premio Juan María Rodríguez para trabajos científicos de investigación clínica presentados por escrito en el 57 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

** Médico adscrito al Departamento de Reproducción Asistida.

*** Médico residente del cuarto año de ginecología y obstetricia.

**** Jefe del Departamento de Especialidades Médicas.

¹ Subdirector de Biología de la Reproducción Humana. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo, Departamento de Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Montes Urales 800, colonia Lomas de Virreyes, CP 11000, México, DF.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En 1978 se reportó el primer nacimiento exitoso mediante fertilización *in vitro*. Los resultados demostraron esta técnica de reproducción asistida (TRA) 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 transferencia de embriones en todo el mundo.

En algunas ciudades de Europa 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* con transferencia de embriones y representaron 1% de los recién nacidos vivos.^{1,2}

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%).³

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.⁴

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.⁴ A partir de este estudio surgieron otras publicaciones relacionadas con los resultados perinatales en embarazos con dicha técnica, éstos 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, manifestaciones anormales, malformaciones fetales, placenta adherida, mayor índice de cesáreas y admisión a terapia intensiva neonatal, entre otros.⁵⁻²⁸

Algunos autores atribuyen los resultados adversos al aumento en el número de embarazos múltiples²⁹⁻³¹ de

pacientes mayores de 35 años y a los antecedentes de infertilidad.^{32,33} Por lo tanto, se diseñaron estudios para disminuir el sesgo en los resultados que controlaran aspectos como el número de fetos, edad materna y paridad.³⁴⁻³⁶

En México se publicó un estudio no controlado en relación con los resultados perinatales de un programa de reproducción asistida,³⁷ que reportó hallazgos similares con publicaciones internacionales vinculadas con la tasa de implantación, fertilización y resultados perinatales; sin embargo, no hay reportes de estudios controlados que valoren los resultados de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones comparados con embarazos espontáneos en la población mexicana. 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 éstos y dar el consejo perinatal más exacto a las pacientes que elijan la técnica de reproducción asistida.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo con 431 ciclos de fertilización *in vitro*, del 1 de octubre de 1999 al 30 de noviembre del 2004. La población estudiada se dividió en dos grupos: el de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (grupo de estudio o de casos) y el de embarazos espontáneos (grupo control).

Para comparar los resultados perinatales, las pacientes del grupo control se seleccionaron del registro institucional y se incluyeron en el grupo de embarazos con feto único y embarazos gemelares de la siguiente manera: dos pacientes controles por cada una del grupo de estudio (1:2) y se parearon por edad de la paciente y número de fetos, además de tomar en cuenta que los embarazos se hubieran resuelto con una semana de diferencia (como máximo). Los embarazos gemelares, triples y cuádruples se parearon uno a uno (1:1) sólo por número de fetos porque no hubo pacientes control de embarazos triples y cuádruples con embarazos espontáneos y que coincidieran con la edad y el periodo de resolución del mismo. Los embarazos de orden fetal más alto (quíntuple) no tuvieron control por las mismas razones.

Del grupo de estudio (por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones) se excluyó a las pacientes cuyos embarazos se resolvieron antes de la semana 26 (no se consideraron viables en la institución), además de las que no llevaron control prenatal completo y que parieron fuera de la institución. Ninguna de las pacientes incluidas en el grupo padeció alguna de las enfermedades preexistentes agregadas al embarazo, como: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica crónica, nefropatías, cardiopatías y enfermedades del colágeno, entre otras.

Protocolo de estimulación ovárica

Los procedimientos de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones se realizan por ciclos y en las últimas dos semanas de cada mes. La finalidad es conseguir la fecha de la última menstruación de acuerdo con la edad de la paciente. Por lo tanto, a las pacientes se les recetaron anovulatorios orales durante 21 días a base de norgestrel (0.50 mg) y etinilestradiol (0.05 mg) (Ovral, de Wyeth).

Todas se trataron con el protocolo largo de agonistas de hormona liberadora de gonadotropina y acetato de leuprolide (Lucrin Solución Kit, de Abbott). El tratamiento se inició con la administración subcutánea de 1 mg/día durante siete días o hasta la desensibilización hipofisiaria. Después, se disminuyó la dosis del agonista a 0.5 mg/día y se inició la administración de hormona folículo estimulante recombinante en forma de folitropina alfa o beta (Gonal F, de Serono o Puregón de Organon) a dosis de acuerdo con la edad: <35 años de edad: 300 UI/día; de 35 a 38 años: 375 UI/día y >38 años: 450 UI/día por vía subcutánea. Se efectuó ultrasonido transvaginal basal con transductor multifrecuencia de 5 a 7.5 mHz (SI Sonoline 400).

Después de siete días de administración con acetato de leuprolide se realizaron las mediciones de concentraciones séricas de hormona folículo estimulante y estradiol. Cuando las concentraciones séricas de estas hormonas fueron >5 UI/mL y de 80 pg/mL, respectivamente, se continuó la administración de acetato de leuprolide con la misma dosis durante 48 horas más y se repitieron los estudios hasta la desensibilización. Al tener este efecto, se inició la administración de FSH recombinante. Después del octavo día del ciclo o del sexto de estimulación ovárica se realizó el ultrasonido (cada 24 a 48 horas).

En todas las pacientes se realizaron determinaciones séricas de LH y estradiol en el día de la inducción de la ovulación, con gonadotropina coriónica humana; el propósito fue establecer la correlación del crecimiento folicular con maduración ovocitaria y vigilar la ausencia del pico prematuro de hormona luteinizante. Cuando ovularon tres o más folículos (≥ 18 mm de diámetro) y la determinación sérica de estradiol fue >500 pg/mL se ordenó la aplicación de 10,000 UI de hCG urinaria o 250 µg de hCG recombinante (hCGr) (Profasi u Ovidrel de Serono). Los ovocitos se recuperaron por vía transvaginal, guiada por ultrasonido después de 34 a 36 horas de la aplicación de hCG.

Los ovocitos se incubaron en el medio de fluido tubárico humano (HTF) complementado con suero sintético sustituto al 10% (Irvine Scientific), bajo aceite mineral (Squibb), en cajas de cuatro pozos (Falcon, Becton Dickinson) a 37°C en 5% de bióxido de carbono (CO₂). Se inseminaron con aproximadamente 50,000 espermatozoides móviles por ovocito; la fertilización se corroboró 16 a 20 horas después con la identificación de dos pronúcleos. Cuando se comprobó la fertilización se realizó el cultivo de los preembriones, en cajas de Petri (Falcon, Becton Dickinson) en 40 µL de fluido tubárico humano con aceite mineral. Se valoró la segmentación cada 24 horas hasta la transferencia de los mismos.

La preparación del semen (para la inseminación de los ovocitos) se hizo con la técnica de dos gradientes de concentración Isolate upper-lower (40 y 90%, respectivamente) (Irvine Scientific). La muestra seminal se colocó volumen a volumen con fluido tubárico humano y se complementó con suero sintético sustituido al 8.5% sobre los gradientes de Isolate. Se centrifugó a 1,600 rpm durante 10 minutos y se retiró el sobrenadante. Después, se realizó el lavado mediante centrifugado a 1,800 rpm durante 5 minutos, se eliminó el sobrenadante y la muestra se ajustó a 1 mL para obtener los espermatozoides con la técnica de swim-up.

La transferencia embrionaria se realizó 72 horas después de la recuperación ovocitaria con catéter de Frydman (Laboratoire C.C.D.) o de Asch (Cook Ireland).

El soporte de la fase lútea se ofreció a partir del día de recuperación de los ovocitos con la administración

de progesterona en gel vía vaginal (270 mg/día; Crinone al 9%, de Sero) o intramuscular (50 mg/día; cuerpo amarillo fuerte, de Hormona). Se prescribió 17 β -estradiol (Primogyn de Schering) a dosis de 2, 4 ó 6 mg/día cuando las concentraciones séricas de estradiol (en el día siete postransferencia) alcanzaron de 100 a 150, de 50 a 100 ó <50 pg/mL, respectivamente. No se administró estradiol cuando las concentraciones séricas fueron mayores de 150 pg/mL.

Análisis de hormonas

Las concentraciones séricas de FSH, LH, estradiol, progesterona y unidad beta de hCG se determinaron por inmunoquimioluminiscencia (ACS:180, *automate chemiluminescence system*, Bayer). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 1.81 a 0.78% para FSH, de 0.37 a 0.30% para LH, de 1.78 a 6.59% para estradiol, de 4.27 a 0.62% para progesterona y de 2.33 a 4.21% para la unidad beta de hCG.

Definición de variables

Las variables analizadas fueron: enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo o preeclampsia, diabetes gestacional, rotura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, placenta de inserción baja, edad gestacional al momento del parto (vaginal *vs* cesárea), nacimiento pretérmino, sexo del recién nacido, peso al nacimiento, bajo peso al nacimiento o pequeño para la edad gestacional, Apgar al minuto y cinco minutos, valoración de Capurro, malformaciones fetales y destino del recién nacido (con o sin ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales).

Se revisaron los expedientes de ambos grupos y se transfirieron las variables a la base de datos.

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo se confirmó con dos tomas de tensión arterial, mayor de 140/90 mmHg con diferencia de seis horas y proteinuria por tira reactiva o examen general de orina. Esta última se consideró positiva a concentraciones ≥ 30 mg/dL.

La diabetes gestacional se determinó con dos o más valores alterados de la curva de tolerancia a la glucosa de 180 minutos y por tamiz de 50 g de glucosa (mayor de 180 mg/dL/h).

La rotura prematura de membranas se diagnosticó clínicamente por la salida de líquido (por lo menos dos

horas antes del inicio del trabajo de parto). Se utilizó la prueba de Tarnier y se confirmó por cristalografía.

La amenaza de parto pretérmino se confirmó por las contracciones uterinas (detectadas clínicamente) o por registro cardiotocográfico, cuando demostrara una de éstas cada diez minutos, entre la semana 20 y 36.6 de la gestación.

La placenta de inserción baja se describió como placentaria a menos de 7 cm del orificio cervical interno, después de la semana 28 de la gestación.³⁸

La edad gestacional al momento del parto se calculó a partir del primer día de la última menstruación y que coincidiera el ultrasonido con la edad gestacional del primer trimestre; en caso de discrepancia se tomó la edad gestacional por ultrasonido.

El nacimiento pretérmino se definió como la finalización del embarazo antes de la semana 37 de la gestación.

El peso bajo al nacimiento o pequeño para la edad gestacional se aplicó a los recién nacidos que tuvieran peso (para la edad gestacional) por debajo de la percentila 10, en relación con las tablas de la población mexicana.³⁹

El Apgar se valoró al minuto uno y cinco después del nacimiento. La valoración de Capurro (parámetros establecidos) se hizo al nacimiento y de acuerdo con las características físicas del recién nacido.³⁹

Análisis estadístico

Las variables se analizaron con el programa 10.0 SPSS con la aplicación de χ^2 , la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba de la t de Student para variables continuas. Los resultados de las variables continuas se expresaron en promedios $\pm$ DE. Se calcularon razones de momios (ORs) con intervalos de confianza del 95% para las variables categóricas. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se realizaron 431 ciclos totales de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones en 364 pacientes. Se obtuvieron 98 embarazos (22%), de los cuales 70 fueron únicos y 28 múltiples.

De los embarazos logrados 38 tuvieron pérdidas gestacionales y se distribuyeron de la siguiente ma-

nera: cuatro embarazos ectópicos (4.08%); 30 abortos (30.6%), de los cuales 100% fueron en el primer trimestre (sin pérdidas en el segundo trimestre) y cuatro embarazos (4.08%) se consideraron inmaduros (según las normas institucionales.³⁸ Éstos se resolvieron entre la semana 20 y 25.6 de la gestación. Éstos se distinguieron por: un embarazo con feto único resuelto a las 22 semanas de gestación, un gemelar resuelto a las 25.1 semanas, un triple con resolución a las 23 semanas y un embarazo séxtuple que concluyó a las 24 semanas de gestación. Las pérdidas gestacionales se excluyeron del análisis.

Diecisiete embarazos más se excluyeron del análisis porque se atendieron fuera de la institución. Se entró en contacto con las pacientes para obtener información; doce de ellas reportaron nacimientos de término con al menos un hijo vivo y sano. En cinco pacientes no se pudo establecer comunicación; por lo tanto, se ignoró el curso y resultado de estos embarazos (cuadro 1).

Cuadro 1. Resultados obstétricos en pacientes embarazadas con FIVTE

Número de fetos	Población total n=98 (%)	Abortos n=30 (%)	Embarazos ectópicos n=4 (%)	Partos inmaduros n=4 (%)	Partos pretérmino n=17 (%)	Embarazos a término n=26 (%)	Pérdidas en seguimiento n=17 (%)
Únicos	70 (71.4)	27 (90)	4 (100)	1 (25)	4 (31.0)	22 (84.6)	12 (70.6)
Múltiples	28 (28.6)	3 (10)	0	3 (75)	13 (69.0)	4 (15.4)	5 (29.4)
Dobles	18 (64.2)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	6 (46.1)	4 (100)	5 (100)
triples	7 (25)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	5 (38.5)	0	0
Cuádruples	1 (3.6)	0	0	0	1 (7.7)	0	0
Quíntuples	1 (3.6)	0	0	0	1 (7.7)	0	0
Séxtuples	1 (3.6)	0	0	1 (33.3)	0	0	0

Se incluyeron en el análisis 43 embarazos totales por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, los cuales cumplieron con los requisitos de inclusión y se distribuyeron en 26 únicos (60.5%) y 17 múltiples (39.5%).

De los embarazos múltiples 10 fueron dobles (58.8%), uno triple (29.4%), uno cuádruple y otro quíntuple; éstos correspondieron al 5.9% del total de los embarazos múltiples (cuadro 2).

La edad promedio (ambos grupos) de las pacientes con embarazos únicos fue de 34 años y en las pacientes con embarazos gemelares de 33.9 años (grupos pareados por edad).

Cuadro 2. Población de estudio

Tipo de embarazo	Embarazos logrados con FIVTE n (%)	Embarazos espontáneos n (%)
Únicos	26 (60.5)	52 (66.7)
Múltiples	17 (39.5)	26 (33.3)
Dobles	10 (58.8)	20 (76.9)
triples	5 (29.4)	5 (19.2)
Cuádruple	1 (5.9)	1 (3.9)
Quíntuple	1 (5.9)	0

En los embarazos triples (no pareados por edad) relacionados con la edad, no hubo diferencias significativas ($p=0.186$). El resultado de las edades fue de 32.0 años en el grupo de estudio y de 29.5 años en el grupo control.

Los embarazos con feto único de ambos grupos sólo mostraron diferencias significativas en las variables de: edad gestacional al momento de la resolución ($p=0.039$), Capurro ($p=0.009$) y sexo del feto ($p=0.019$).

La edad gestacional al momento de la resolución fue de 37.8 ± 2.3 semanas en el grupo de casos y de 38.8 ± 1.4 semanas en el control.

El Capurro fue de 38.2 ± 2.3 semanas en el grupo de casos y de 39.4 ± 1.3 semanas en el grupo control. El sexo predominante en ambos grupos fue el femenino (76.9%, grupo de estudio *versus* 46.2%, grupo control) (OR 0.02 95% IC 0.08-0.74).

Para el resto de las variables no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p>0.05$); sin embargo, es importante señalar dos variables que, aunque no fueron significativas, deben mencionarse. Éstas son el peso al nacimiento ($2,962.8 \pm 631$ g en el grupo de estudio *versus* $3,115.0 \pm 477$ g en el grupo control; $p=0.23$); y el porcentaje de nacimientos pretérmino (15.2%, grupo de estudio y 11.5% para el control; $p=0.90$). La amenaza

de parto pretérmino ocurrió solamente en 7.6% de las pacientes del grupo de estudio (no mostraron diferencias significativas entre los grupos; OR 15.6 95% IC 0.7-315, $p=0.07$). La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo se diagnosticó en cuatro pacientes del grupo de casos (15.2%) y en dos pacientes del grupo control (3.8%). La diabetes gestacional se diagnosticó en dos pacientes del grupo de estudio (7.6%) y en tres del grupo control (5.8%). El porcentaje de cesáreas en los grupos de estudio y control fue de 73.0 y 57.7%, respectivamente (no mostraron significación estadística; OR 1.9 IC 95% 0.7-5.5) (cuadro 3).

control ($p=0.51$). La amenaza de parto pretérmino se diagnosticó en tres pacientes del grupo de casos (30%) y en ocho del grupo control (40%); no hubo significación estadística (OR 0.6 IC 95% 0.1-3.2). La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo ocurrió en 20 al 30% en el grupo de estudio ($p=0.55$) y la diabetes gestacional en 30 al 20% en el grupo control ($p=0.54$). Hubo tres casos de rotura prematura de membranas en cada grupo (cuadro 4).

Por lo que respecta a la mortalidad, sólo se reportó un óbito en el grupo de estudio de embarazos con feto único y uno en el grupo control de embarazos gemela-

Cuadro 3. Resultados perinatales de embarazos con producto único

	<i>Embarazos con FIVTE n=26 (%)</i>	<i>Embarazos espontáneos n=52 (%)</i>	<i>OR (IC al 95%)</i>	<i>p</i>
Edad materna (años)	34	34		ns
Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo	4 (15.2)	2 (3.8)	4.5 (0.7-26.5)	ns
Diabetes gestacional	2 (7.6)	3 (5.8)	1.3 (0.2-8.6)	ns
Rotura prematura de membranas	5 (19.2)	9 (17.3)	1.1 (0.3-3.8)	ns
Amenaza de parto pretérmino	2 (7.6)	0 (0)	15.6 (0.7-315)	ns
Edad gestacional a la resolución*	37.8 $\pm$ 2.3	38.8 $\pm$ 1.4		0.039
Cesárea	19 (73.0)	30 (57.7)	1.9 (0.7-5.5)	ns
Parto pretérmino (<37sdg)	4 (15.2)	6 (11.5)	1.3 (0.3-5.4)	ns
Sexo masculino/ femenino	6/20 (23.1/76.9)	28/24 (53.8/46.2)	0.02 (0.08-0.74)	0.019
Peso (gramos)*	2,962.8 $\pm$ 631	3,115.0 $\pm$ 477		ns
Bajo peso al nacimiento	3 (11.5)	3 (5.8)	2.1 (0.3-11.3)	ns
Capurro*	38.2 $\pm$ 2.3	39.4 $\pm$ 1.3		0.009
Apgar 1 minuto*	7.6 $\pm$ 1.8	8.0 $\pm$ 0.8		ns
Apgar 5 minutos*	8.5 $\pm$ 1.7	8.9 $\pm$ 0.1		ns
Ingreso a UCIN	0	0	1.0 (0.01-53.6)	ns
Malformación fetal	0	0	1.0 (0.01-53.6)	ns

ns: no significativa; >0.05

*Variables sin OR: cuantitativas.

Los embarazos gemelares no tuvieron diferencias estadísticamente significativas de las variables estudiadas; sin embargo, gran parte de los embarazos, en ambos grupos, terminaron antes de la semana 37, los cuales ocurrieron en 60% de las pacientes del grupo de casos y en 70% del grupo control. El promedio de edad gestacional al momento de la resolución fue de 34.7 $\pm$ 2.7 y 34.8 $\pm$ 2.2 semanas en el grupo de casos y el control, respectivamente. El peso promedio de los recién nacidos del grupo de casos fue de 2,100 $\pm$ 421 g y de 2,035 $\pm$ 584 g en el grupo control; se consideraron pequeños para la edad gestacional 70% de los recién nacidos del grupo de estudio y 58% de los del grupo

res. Así mismo, ocurrieron dos muertes prematuras de dos recién nacidos; éstas se observaron en diferentes embarazos gemelares del grupo de estudio.

En los embarazos triples sólo hubo un caso de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo en cada grupo y no se reportó ningún caso de rotura prematura de membranas ($p>0.05$). La diabetes gestacional se diagnosticó en dos pacientes del grupo de casos (40%) y en uno del grupo control (20%) ($p=0.19$). La amenaza de parto pretérmino ocurrió en dos pacientes de cada grupo. La totalidad de embarazos (en cada grupo) se resolvió antes del término. El promedio de la edad gestacional al momento del parto fue de 33.2 $\pm$ 0.5 semanas en el grupo

Cuadro 4. Resultados perinatales de embarazos gemelares dobles

	Embarazos con FIVTE n=10 (%)	Embarazos espontáneos n=20 (%)	OR (IC al 95%)	p
Edad materna (años)	33.9	33.9		ns
Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo	2 (20)	6 (30)	0.5 (0.09-3.6)	ns
Diabetes gestacional	3 (30)	4 (20)	1.3 (0.2-8.6)	ns
Rotura prematura de membranas	3 (30)	3 (15)	1.7 (0.3-9.7)	ns
Amenaza de parto pretérmino	3 (30)	8 (40)	0.6 (0.1-3.2)	ns
Parto pretérmino (<37sdg)	6 (60)	14 (70)	0.6 (0.1-3.1)	ns
Edad gestacional a la resolución*	34.7 ± 2.7	34.8 ± 2.2		ns
Cesárea	10 (100)	20 (100)	1.0 (0.01-53.6)	ns
Bajo peso al nacimiento	14 (70)	23 (58)	1.7 (0.5-5.4)	ns
Sexo masculino/ femenino	11/9 (55/45)	14/26 (35/65)	2.2 (0.7-6.7)	ns
Peso (g)*	2,100 ± 421	2,035 ± 584		ns
Apgar 1 minuto*	7.7 ± 1.2	7.5 ± 1.5		ns
Apgar 5 minutos*	8.9 ± 0.4	8.7 ± 1.1		ns
Capurro*	36.3 ± 2.4	36 ± 2.4		ns
Ingreso a UCIN	1 (10)	2 (10)	1.0 (0.8-11.7)	ns
Malformación fetal	0	0	1.0 (0.01-53.6)	ns

ns: no significativa >0.05.

*Variables sin OR: cuantitativas.

de estudio y de 31.9 ± 2.0 en el grupo control ($p=0.87$); el peso promedio fue de $1,532 \pm 232$ g en los recién nacidos del grupo de casos y $1,510 \pm 258$ g en los del grupo control ($p=0.75$). Once recién nacidos del grupo de casos (73.3%) y 10 del grupo control (67%) se consideraron pequeños para la edad gestacional ($p=1.0$). Las demás variables

no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (cuadro 5).

En relación con el embarazo cuádruple por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, la paciente tenía 28 años de edad y tuvo amenaza de parto pretérmino (como única complicación); sin

Cuadro 5. Resultados perinatales de embarazos triples

	Embarazos con FIVTE n=5 (%)	Embarazos espontáneos n=5 (%)	OR (IC)	p
Edad materna (años)	32.0	29.5		ns
Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo	1 (20)	1(20)	1.0 (0.04-22.1)	ns
Diabetes gestacional	2 (40)	1 (20)	2.6 (0.15-45.1)	ns
Rotura prematura de membranas	0 (0)	0 (0)	1.0 (0.01-53.6)	ns
Amenaza de parto pretérmino	2(40)	2 (40)	1.0 (0.08-12.5)	ns
Parto pretérmino (<37sdg)	5 (100)	5 (100)	1.0 (0.1-53.6)	ns
Edad gestacional a la resolución*	33.2 ± 0.5	31.9 ± 2.0		ns
Cesárea	5 (100)	5 (100)	1.0 (0.01-53.6)	ns
Bajo peso al nacimiento	11 (73.3)	10 (66.6)	1.3 (0.2-6.6)	ns
Sexo masculino/ femenino	6/9 (40/60)	11/4 (73.3/26.7)	0.2 (0.05-1.1)	ns
Peso (g)*	1,532 ± 232	1,510 ± 258		ns
Apgar 1 minuto*	7.8 ± 0.1	8.2 ± 0.6		ns
Apgar 5 minutos*	8.9 ± 0.1	8.8 ± 0.2		ns
Capurro*	33.7 ± 1.3	33.2 ± 1.0		ns
Ingreso a UCIN	2 (13.3)	3 (20)	0.6 (0.08-4.3)	ns
Malformación fetal	0 (0)	0 (0)	1.0 (0.01-53.6)	ns

ns: no significativa >0.05.

*Variables sin OR: cuantitativas.

embargo, se resolvió por cesárea en la semana 30.6 de gestación. El peso promedio de los recién nacidos fue de 1,390 g (límites entre 1,310 y 1,480 g) y sólo uno de los neonatos se consideró pequeño para la edad gestacional. El embarazo cuádruple espontáneo se resolvió por cesárea a las 33.6 semanas de gestación, el peso promedio de los recién nacidos fue de 1,830 g (rango entre 1,460 y 2,050 g) y no se consideraron pequeños para la edad gestacional (de acuerdo con la tabla de percentilas). La paciente tenía 30 años de edad.

El embarazo quintuple por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones no tuvo grupo control. Éste se resolvió a las 30.6 semanas de gestación, la amenaza de parto pretérmino se manifestó como única complicación del embarazo y uno de los productos fue óbito (nació con peso de 150 g). El promedio de peso de los neonatos vivos fue de 1,310 g (rango entre 920 y 1,470 g) y tres de ellos se consideraron pequeños para la edad gestacional.

Los embarazos cuádruples y el quintuple no reportaron enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, diabetes gestacional y rotura prematura de membranas.

Debido a que sólo ocurrió un embarazo cuádruple y un quintuple por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, además de que sólo se encontró un control para el cuádruple, no se realizaron comparaciones por lo limitado de la muestra; por lo tanto, sólo se dan a conocer los resultados de los tres embarazos (cuadro 6).

Sólo una de las pacientes con embarazo único del grupo de estudio tuvo placenta de inserción baja

(según las normas del hospital).³⁸ No se observaron malformaciones congénitas en ninguno de los recién nacidos (de los embarazos únicos y múltiples) de ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en relación con el Apgar, ni en los ingresos a terapia intensiva.

DISCUSIÓN

Este estudio es, hasta ahora, el primer reporte de casos y controles de la bibliografía mexicana, el cual se relaciona con los resultados perinatales de técnicas de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones.

Las investigaciones internacionales demuestran, también, pocos estudios que reportan el control de la edad y el número de fetos en los resultados perinatales; por lo tanto, se deben tomar en cuenta las principales variables que influyen directamente en éstos.^{8,35,36}

En esta investigación se analizaron 26 embarazos con feto único por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones *versus* 52 de manera espontánea. Éstos se agruparon de la siguiente manera: 10 embarazos gemelares por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones *versus* 20 embarazos espontáneos; cinco embarazos triples por fertilización *in vitro* *versus* cinco embarazos espontáneos; un embarazo cuádruple con su control y uno quintuple en el cual no se pudo encontrar control.

El grupo de embarazos con feto único tuvo diferencias significativas en las variables: edad gestacional al momento del parto, valoración de Capurro y sexo de los neonatos.

Cuadro 6. Resultados perinatales de los embarazos cuádruples y quintuple

	Cuádruple con FIVTE (n=1)	Cuádruple espontáneo (n=1)	Quintuple con FIVTE (n=1)
Edad materna (años)	28	30	30
Amenaza de parto pretérmino	1	0	1
Parto pretérmino (<37sdg)	1	1	1
Edad gestacional a la resolución	30.6	33.6	30.6
Cesárea	1	1	1
Bajo peso al nacimiento	1	0	3
Sexo masculino/ femenino	2/2	1/3	2/3
Peso en gramos (rango)	1,390 (1,310-1,480)	1,830 (1,460-2,050)	1,310 (920-1,470)
Apgar 1 minuto	7.7	8.5	7
Apgar 5 minutos	9	9	9
Capurro	31	33.9	32.1
Ingreso a UCIN	0	0	3
Malformación fetal	0	0	0

La edad gestacional al momento del parto (embarazos con feto único) fue de 37.8 ± 2.3 semanas en el grupo de estudio y de 38.8 ± 1.4 semanas en el grupo control ($p=0.039$). Los reportes de Koudstaal y sus colaboradores¹⁵ demuestran que los embarazos con feto único por fertilización *in vitro* se resolvieron a las 38.6 ± 3.3 semanas en el grupo de estudio y a las 39.3 ± 2.5 semanas en el grupo control ($p=0.005$); así mismo, otros autores¹⁸ muestran diferencias significativas entre los grupos ($p=0.01$). Sin embargo, Zádori y sus colaboradores³⁴ no reportan diferencias significativas relacionadas con la edad gestacional al momento de la resolución en ambos grupos (38.1 ± 2.3 y 38.7 ± 1.8 semanas, respectivamente). Esto coincide con otros autores¹⁹ pues no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.84$).

En este estudio el término del embarazo ocurrió, aproximadamente, una semana antes (37.8 semanas) en el grupo de casos, en comparación con el grupo control (38.8 semanas), lo cual también se confirmó por la valoración clínica de la edad gestacional del recién nacido (Capurro). Ésta reportó 38.2 ± 2.3 semanas en el grupo de estudio *vs* 39.4 ± 1.3 semanas en el grupo control. La edad gestacional al momento del parto y la valoración de Capurro tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, pero sin relevancia clínica. El promedio de la primera variable fue de >37 semanas de gestación. Se pueden utilizar diferentes métodos bibliográficos para reportar la edad gestacional; en este trabajo se utilizó la edad gestacional por fecha de la última menstruación (corroborada por ultrasonido del primer trimestre como el Capurro) para obtener este parámetro con menor rango de error al nacimiento. No se encontraron reportes de la variable Capurro para hacer las comparaciones de los resultados.

En el sexo del recién nacido se observó significación estadística ($p=0.019$); el resultado fue: 76.9% neonatos del sexo femenino en el grupo de estudio *versus* 46.2% del mismo género en el grupo control. Esto contrasta con los reportes de varios autores.^{10,32,36}

Los primeros reportes con resultados perinatales por fertilización *in vitro* (que no controlaron las variables de edad, paridad y número de fetos)^{4,13,33} demuestran mayor incidencia de parto pretérmino, atribuida

inicialmente a los antecedentes maternos por la falta de control en esas variables. Después, se realizaron investigaciones que controlaron los parámetros^{5,9,15,20,28,32} y mostraron resultados similares; los autores concluyen que se atribuía al hecho de haber sido logrados en pacientes infértiles a través de FIVTE.

En este trabajo se reportó una incidencia de parto pretérmino del 15.2% en el grupo de estudio y del 11.5% en el grupo control (embarazos con feto único). No se observaron significaciones estadísticas ($p=0.90$). Los trabajos de Zádori y col.³⁴ y Koudstaal y col.¹⁵ reportan 15.7 (grupo de estudio) *vs* 7.6% (grupo control) y 15.0 (grupo de estudio) *vs* 5.9% (grupo control) con significación estadística ($p<0.05$ y $p=0.001$), respectivamente.

El aumento de partos pretérmino en embarazos únicos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones carece de explicación clínica precisa; sin embargo, diferentes autores lo han relacionado con varios factores, como: causa de la infertilidad, tratamiento utilizado en la estimulación ovárica, edad materna >35 años, baja paridad, además de considerar los embarazos como “de riesgo” o con “producto valioso” por algunos obstetras, lo cual resulta en aumento de la vigilancia del embarazo y atenderlos por cualquier circunstancia calificada como adversa de manera anticipada.^{6,7,15,18,28,31,32} En relación con las probables causas del parto pretérmino, se parearon los grupos por edad y aun con 37.2% de las pacientes ≥ 35 años y 46.1% con infertilidad primaria no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Por lo que respecta a los embarazos múltiples por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, existe controversia en cuanto a si el parto pretérmino es el que ocurre con mayor frecuencia. La relación específica con los embarazos gemelares se establece porque los de mayor orden fetal tienen alta incidencia de parto pretérmino. Algunos autores^{10,19,21} señalan mayor incidencia de parto pretérmino en los embarazos múltiples (gemelares dobles) por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones; sin embargo, otros difieren con estos resultados.^{22,34,36} En esta investigación no se observaron diferencias estadísticamente significativas y coinciden con los últimos autores (60 y 70% para el grupo de casos y controles, respectivamente). La tasa reportada es similar a los estudios de Zádori

y sus colaboradores,³⁴ quienes determinaron una incidencia del 67.3% en el grupo de estudio *vs* 63.9% en el grupo control; además, los reportes de Moise y sus colaboradores²¹ obtuvieron 60 y 40%, respectivamente ($p>0.05$). Estos resultados confirman que la mayor incidencia de parto pretérmino (en embarazos de más de un feto) ocurre independientemente de si se logró o no con fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, por lo cual debe hacerse seguimiento controlado de estos embarazos para mejorar los resultados perinatales. En esta investigación hubo 28.6% embarazos múltiples de los 98 logrados por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones.

En este estudio 100% de los embarazos de alto orden fetal (tres o más fetos) terminaron antes de la semana 37 de gestación, lo que confirma la condición de prematuridad que implica el embarazo múltiple. La edad gestacional al momento del parto (en ambos grupos) no fue significativamente diferente en los embarazos triples.

La variable de bajo peso al nacimiento se reporta, con frecuencia, como “significativamente relacionada” con los embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones. Esta investigación no demostró diferencias significativas en el peso al nacimiento de los embarazos simples entre ambos grupos ($p=0.23$); sin embargo, difiere de estudios previos.^{9,13,18,20,23,26,28,35} De los recién nacidos de embarazos únicos por fertilización *in vitro*, 11.5% fueron de bajo peso al nacimiento, lo cual es mayor a los reportes de algunos autores,^{18,34} con resultados del 8.1 y 10% de productos de bajo peso. En general, el peso promedio de los neonatos únicos en el grupo de casos fue de $2,962.8 \pm 631$ g y en el control de $3,115.0 \pm 477$ g (se observa que estaban por encima de la percentila 10 de la tabla de la población mexicana). Zádori y col.³⁴ y Verlaenen y col.¹⁸ reportan peso promedio de $3,162 \pm 592$ *vs* $3,323 \pm 566$ g en el grupo de estudio ($p>0.05$) y de $3,174 \pm 636$ *vs* $3,339 \pm 478$ g en el grupo control, respectivamente ($p=0.01$).

Algunos autores^{18,20,27} clasifican a los recién nacidos de “bajo peso y muy bajo peso al nacimiento” (de acuerdo con los parámetros preestablecidos) si pesan menos de 2,500 o menos de 1,500 g, sin tomar en cuenta la edad gestacional. En este estudio se consideró el peso por debajo de la percentila 10 para

la edad gestacional (de acuerdo con las tablas de la población mexicana), lo cual puede ser la causa de la diferencia entre los resultados obtenidos y los reportes mencionados.

El bajo peso al nacimiento de los recién nacidos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones se relaciona, con frecuencia, con los medicamentos para la inducción de la ovulación y con las características maternas, mas no con el procedimiento de reproducción asistida.^{20,15} En el año 2004 Schieve y sus colaboradores²⁰ reportaron disminución del 64% del riesgo de bajo peso al nacimiento con técnicas de reproducción asistida (periodo de cuatro años). Un reporte publicado en el 2002⁹ lo atribuyó a vigilancias más estrechas de los embarazos.

En esta investigación la variable de bajo peso al nacimiento de embarazos múltiples no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (gemelares dobles y triples) y coincide con los reportes de Fitzsimmons y sus colaboradores.²²

Los neonatos con bajo peso al nacimiento fueron, en los embarazos gemelares: 14 del grupo de estudio (70%) *vs* 23 del grupo control (58%); y en los triples: 11 del grupo de estudio (74%) *vs* 19 del grupo control (66%).

Aunque la mortalidad neonatal fue muy baja (sólo dos productos de los 35 nacidos de embarazos dobles y triples), la morbilidad y mortalidad aumentaron de acuerdo con la incidencia de bajo peso al nacimiento.

Algunos autores^{22,23} demuestran mejores resultados perinatales en los embarazos gemelares por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones *vs* embarazos espontáneos y los atribuyen a la mayor incidencia de embarazos bicoriales con esta técnica de reproducción asistida.

Diversos autores^{13,18} vinculan a la mayoría de las pacientes (mayores de 35 años, primigestas y con embarazo múltiple por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones) con el aumento de complicaciones, como la diabetes gestacional y la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. Este estudio corrobora lo anterior y coincide con Jackson y sus colaboradores²⁸ al no encontrar diferencias significativas en estas variables. La explicación demuestra que se

parearon los dos grupos por edad y número de fetos, y, además, la diferencia en la paridad no fue estadísticamente significativa entre los grupos.

El porcentaje de cesáreas en las pacientes con feto único fue del 73.0% en el grupo de estudio *vs* 57.7% en el grupo control ($p=0.2$). Estos resultados coinciden con varios reportes,^{5,8,34} que al igual que esta investigación tuvieron mayor índice de cesáreas en los grupos de estudio (sus investigaciones mostraron diferencias significativas entre los grupos).

La mayor parte de las cesáreas electivas se realizan por la tensión emocional de las pacientes (al considerar el embarazo de "riesgo") o por la apreciación de las pacientes y los médicos: "los productos son valiosos". En este estudio la falta de significación se explica porque: las pacientes no fueron pareadas de acuerdo con su paridad sino sólo por la edad y el número de fetos. En el grupo control hubo ocho pacientes con indicación absoluta de cesárea impuesta por la institución (antecedentes de dos cesáreas). Esta situación se controló en otros estudios al parearse de acuerdo con la paridad.^{8,34}

Aunque en algunos estudios^{7,36} también se demuestra mayor incidencia de cesáreas en embarazos múltiples, esta variable no se omitió en la población debido a que, por norma institucional, los embarazos de dos o más fetos son indicaciones de cesárea.

Este estudio no encontró incidencia elevada de placenta de inserción baja en el grupo de estudio. Diversos autores^{5,12,18} reportan lo contrario, la causa puede deberse a la técnica de transferencia de embriones al depositarlos en la parte baja del útero o por el efecto de las contracciones uterinas por el paso del catéter. La placentación anormal es rara en los embarazos efectuados por la técnica de fertilización *in vitro*.

Se necesita un estudio multicéntrico que compruebe mayor incidencia de placenta adherida en los embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, que señale la relación entre esta técnica y la incidencia de placenta de inserción baja.

La elevada incidencia de malformaciones en los recién nacidos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones es motivo de controversia. Mientras existen estudios que apoyan la técnica,^{17,24,29} varios autores demuestran una incidencia similar entre gru-

pos de estudio y control.²⁵ Por lo tanto, se requieren investigaciones con muestras grandes para valorar de manera precisa la incidencia de malformaciones en estos embarazos. Este estudio no detectó malformaciones en los grupos analizados.

No hubo diferencias significativas en relación con la valoración de Apgar ni con el ingreso de los recién nacidos a terapia intensiva neonatal, contrario a los reportes de varios autores.^{10,26}

Por lo que respecta a la mortalidad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, conforme a las investigaciones de algunos autores²⁸ y contrario a los reportes de otros.^{5,6,26}

CONCLUSIONES

En esta investigación sólo se demostraron diferencias significativas en las variables de edad gestacional al momento del nacimiento, valoración de Capurro y sexo de los neonatos en embarazos con feto único. Los resultados comprueban que los neonatos de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones nacen a menor edad gestacional y la mayoría son del sexo femenino.

No existe mayor incidencia de complicaciones perinatales por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, en comparación con embarazos espontáneos; sin embargo, es cierto que entre mayor sea el orden fetal en estos embarazos, puede haber más complicaciones (independientemente de si se efectuaron por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones o de forma espontánea). Uno de los propósitos más importantes a lograr es reducir la tasa de embarazos múltiples, mediante la transferencia de menor número de embriones.

Se debe tomar en cuenta el tamaño de la población estudiada para comprobar los resultados con muestras de población más grandes.

Este estudio analizó los resultados de los ciclos realizados desde el año 1999 hasta el 2004. En los primeros tres años se transferían hasta seis embriones de acuerdo con su calidad y en relación con la edad de la paciente. A partir del año 2004 se transfirieron sólo tres embriones por paciente (máximo), con la finalidad de reducir la tasa de embarazos múltiples.

REFERENCIAS

- 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.
- 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.
- Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Disponible en URL://http://www.redlara.com/esp/registro.asp.
- 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.
- 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.
- Olivennes F, Rufat P, André B, Pourade A, et al. The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from *in-vitro* fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. Hum Reprod 1993;8:1297-300.
- Olivennes F, Fanchin R, Kadhel P, Fernandez H, et al. Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after *in vitro* fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. Fertil Steril 1996;66:105-9.
- Dhont M, De Sutter P, Ruyssinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: A case-control study. Am J Obstet Gynecol 1999;181:688-95.
- Schieve L, Meikle 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.
- 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.
- Koudstaal J, Bruinse H, Helmerhorst FM, Vermeiden W, et al. Obstetric outcome of twin pregnancies after *in vitro* fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. Hum Reprod 2000; 5:935-40.
- Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, et al. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. Fertil Steril 2000;74:683-9.
- Tanbo T, Dale PO, Lunder O, Moe N, Abyholm T. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. Obstet Gynecol 1995;86:188-92.
- Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by *in vitro* fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. Fertil Steril 1998;70:240-5.
- Koudstaal J, Braat M, Bruinse H, Naaktgeboren N, et al. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. Hum Reprod 2000;15:1819-25.
- Koivurova S, Hartikainen A, Sovio U, Hemminki E, Jävelin R. Growth, psychomotor and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. Hum Reprod 2003;18:2328-36.
- Hansen M, Bower C, Milne E, Klerk N, Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects- a systematic review. Hum Reprod 2005;20:328-38.
- Verlaenen H, Cammu H, Derde MP, Amy J. Singleton pregnancy after *in vitro* fertilization: expectations and outcome. Obstet Gynecol 1995;86:906-10.
- Dhont M, Neubourg F, Van Der Elst J, Sutter P. Perinatal outcomes of pregnancies after assisted reproduction: A case-control study. J Assist Reprod Genet 1997;14:575-80.
- Schieve L, Ferre C, Peterson H, Macaluso M, et al. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. Obstet Gynecol 2004;103:1144-52.
- Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. Hum Reprod 1998;13:1702-5.
- 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.
- Petersen K, Hornnes P, Ellingsen S, Jensen F, et al. Perinatal outcomes after *in vitro* fertilization. Acta Obstet Gynecol Scand 1995;74:129-31.
- Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, et al. Neonatal outcomes and congenital malformations in children born after *in vitro* fertilization. Hum Reprod 2002;17:1391-8.
- Tarlatz B, Grimbizis G. Pregnancy and child outcome after assisted reproduction techniques. Hum Reprod 1999;14:231-42.
- Helmerhorst F, Perquin D, Donker D, Keirse M. Perinatal outcomes of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ 2004;328:261; originally published online 23 Jan 2004; doi:10.1136/bmj.37957.560278.EE
- Tough S, Greene C, Svenson L, Belik J. Effects of *in vitro* fertilization on low birth weight, preterm delivery, and multiple birth. J Pediatr 2000;136:618-22.
- 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.
- Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. Hum Reprod 2001;16:504-9.
- Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren K, Wennerholm U. Deliveries and children born after *in vitro* fertilization in Sweden 1982-1995 a retrospective cohort study. Lancet 1999;354:1579-85.
- Addor V, Santos-Eggimann B, Fawer C, Paccaud F, Calame A. Impact of infertility treatments on the health of newborns. Fertil Steril 1998;69:210-5.
- Wang J, Norman R, Kristiansson P. The Effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. Hum Reprod 2002;17:945-9.
- Doyle P, Beral V, Maconochie N. Preterm delivery low birth weight and small for gestational age in liverborn singleton babies resulting from *in vitro* fertilization. Hum Reprod 1992;7:425-8.
- Zádori J, Kozinsky Z, Orvos H, Katona M, et al. Dilemma of increased obstetric risk in pregnancies following IVF-ET. J Assist Reprod Genet 2003;20:216-21.
- Tallo C, Vohr B, Oh W, Rubin L, et al. Maternal and neonatal morbidity associated with *in vitro* fertilization. J Pediatr 1995;127:794-800.

36. Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz R. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 1997;89:369-72.
37. Ochoa RS, Barros DJ, Paredes CC, Barroso VG, et al. Resultado perinatal de un programa de reproducción asistida institucional. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:619-27.
38. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia 2003. México: INPer, 2003.
39. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y Procedimientos de Neonatología 2003. México: INPer, 2003.

NMS Ginecología y obstetricia, 5ª ed.

512 pág. 1 tinta. 17.5 x 25.5 cm. Rústica. © 2005, McGraw-Hill.

ISBN 970-10-5706-6

AUTORES: MORGAN, Mark. MD. University of Pennsylvania Medical Center. Philadelphia, Pennsylvania. SIDDIGHI, Sam. MD. Loma Linda Medical Center. Loma Linda, California.

La serie **National Medical** (NMS) provee conocimientos actualizados sobre las principales especialidades médicas, enfocándose directamente a estudiantes interesados en las diferentes ramas clínicas, en un formato que permite no sólo un apoyo para el aprendizaje de los conceptos sino además la oportunidad de familiarizarse con las evaluaciones que tendrá que enfrentar para el examen de residencia.

En esta quinta entrega del NMS -ginecología y obstetricia- continúa su tradición de proporcionar la información en un esquema de fácil comprensión. Presenta los principios generales de la especialidad, que se refuerzan con información clínica relevante, ofreciendo a los lectores una perspectiva realista de la forma en que se presentan las pacientes.

Asimismo, agrega un nuevo capítulo sobre enfermedad mamaria benigna y ofrece los principios fundamentales para la detección de esta alteración. Se incluyen más de 200 preguntas de tipo USMLE en una sección de autoevaluación de conocimientos generales que resultan excelentes para la preparación del examen USMLE paso 2.

Un libro esencial para el estudio y recordatorio que no debe faltar en la biblioteca del residente o especialista.

Obstetricia de Williams, 22a ed.

1,600 pág. 1 tinta. 21 x 27.5 cm. Pasta suave © 2006, McGraw-Hill.

ISBN 970-10-5482-2

AUTOR: CUNNINGHAM, F. Gary. MD. Professor and Chairman, Department of Obstetrics & Gynecology. Beatrice & Miguel Elias Distinguished Chairman in Obstetrics & Gynecology, The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas. Chief of Obstetrics & Gynecology. Parkland Memorial Hospital. Dallas, Texas.

Un clásico indiscutible de la medicina especializada, la **Obstetricia de Williams** mantiene en esta 22ª edición su importante papel en la formación de obstetras. Se convierte así en una herramienta de gran utilidad para la actualización de los especialistas en su labor cotidiana.

El cuidado de la salud durante el embarazo y la atención adecuada de la culminación de éste representan factores cruciales para reducir de manera significativa los índices de mortalidad tanto de la madre como del neonato. Los constantes avances en esta materia se suman a este texto tradicional cuyas novedades permiten mantenerse a la vanguardia, gracias a la labor de las Maternal-Fetal Medicine Units Networks, grupo de unidades especializadas que ofrecen confianza y seguridad en la revisión que hacen de esta edición.

Asimismo, **Obstetricia de Williams** incluye nuevas ilustraciones de anatomía y fisiología pélvicas e importantes datos actualizados en el terreno de la placenta y sus anomalías, así como de la anestesia, en donde los cambios fueron notables con conocimientos esclarecedores sobre la enfermedad trofoblástica gestacional y embarazo ectópico, temas de gran actualidad que requieren de amplio control para aumentar la calidad de la ardua labor que representa la obstetricia.