



Diferencia entre la mortalidad perinatal de los embarazos múltiples obtenidos de forma espontánea *versus* por reproducción asistida

Yazmín del Rayo Rivas-Ortiz,* Ricardo Jorge Hernández-Herrera**

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: cada vez se recurre más a las técnicas de reproducción asistida, lo que aumenta los embarazos múltiples y los resultados perinatales adversos. Algunos autores reportan mayor mortalidad de fetos de embarazos múltiples obtenidos con estas técnicas, y otros autores no encuentran diferencia significativa.

Objetivo: comparar la mortalidad perinatal en embarazos múltiples concebidos por reproducción asistida vs de forma espontánea.

Pacientes y método: estudio retrospectivo, observacional y comparativo. Se incluyeron a las embarazadas con 3 o más fetos que acudieron a la Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 23 del IMSS, en Monterrey, NL. Se comparó el número de embarazos complicados y los fetos que fallecieron obtenidos por alguna técnica de reproducción asistida vs de forma espontánea, entre 2002-2008.

Resultados: se incluyeron 68 embarazos múltiples. En promedio, los fetos concebidos de forma espontánea tuvieron más semanas de gestación y más peso al nacimiento que los obtenidos por técnicas de reproducción asistida ($p = ns$). El 20.5% (14/68) de los embarazos múltiples tuvo uno o más eventos mortales: 10/40 (25%) por técnicas de reproducción asistida vs 4/28 (14%) espontáneos ($p = 0.22$). Fallecieron 21/134 (16%) de los fetos concebidos por técnicas de reproducción asistida y 6/88 (7%) de los espontáneos ($p < 0.03$).

Conclusiones: 60% de todos los embarazos múltiples se obtuvieron por alguna técnica de reproducción asistida y en 21% de los casos hubo uno o más eventos mortales (11% más en los embarazos obtenidos por técnicas de reproducción asistida). El 12% de los fetos de embarazos múltiples falleció (9% más en los obtenidos por alguna técnica de reproducción asistida).

Palabras clave: mortalidad perinatal, embarazo múltiple, técnica de reproducción asistida.

ABSTRACT

Background: Recently assisted reproduction techniques are more common, which increases multiple pregnancies and adverse perinatal outcomes. Some authors report increased mortality in multiple pregnancies products obtained by techniques of assisted reproduction vs. conceived spontaneously, although other authors found no significant difference.

Objective: To evaluate mortality rate of multiple pregnancies comparing those obtained by assisted reproduction vs. spontaneous conception.

Patients and method: Retrospective, observational and comparative study. We included pregnant women with 3 or more products that went to the Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23, IMSS, in Monterrey, NL (Mexico), between 2002-2008. We compared the number of complicated pregnancies and dead products obtained by a technique of assisted reproduction vs. spontaneous.

Results: 68 multiple pregnancies were included. On average, spontaneously conceived fetuses had more weeks of gestation and more birth weight than those achieved by assisted reproduction techniques ($p = ns$). 20.5% (14/68) of multiple pregnancies had one or more fatal events: 10/40 (25%) by assisted reproduction techniques vs. 4/28 (14%) of spontaneous multiple pregnancies ($p = 0.22$). 21/134 (16%) of the products conceived by assisted reproduction techniques and 6/88 (7%) of spontaneous ($p < 0.03$) died.

Conclusions: 60% of all multiple pregnancies were obtained by a technique of assisted reproduction and 21% of the cases had one or more fatal events (11% more in pregnancies achieved by assisted reproduction techniques). 12% of the products of multiple pregnancies died (9% more in those obtained by a technique of assisted reproduction).

Key words: neonatal mortality, multiple pregnancies, technique of assisted reproduction.

RÉSUMÉ

Antécédents: les techniques de reproduction assistée sont récemment plus employées, ce qui augmente les grossesses multiples et les résultats périnataux adverses. Quelques auteurs rapportent une mortalité supérieure dans des produits de grossesses multiples obtenus avec ces techniques, même si d'autres auteurs ne trouvent pas de différence significative.

Objectif: comparer la mortalité périnatale dans des grossesses multiples conçues par reproduction assistée vs de manière spontanée.

Patients et méthode: étude rétrospective, observationnelle et comparative. On a inclus les femmes en état de grossesse avec 3 produits ou plus qui sont allées à l'Unité Médicale de Haute Spécialité No. 23 de l'IMSS, à Monterrey, NL (Mexique). On a comparé le nombre

de grossesses compliquées et les produits qui ont décédé et qui ont été obtenus par quelque technique de reproduction assistée vs de manière spontanée, entre 2002 et 2008.

Résultats: on a inclus 68 grossesses multiples. En moyenne, les fœtus conçus de manière spontanée ont eu plus de semaines de gestation et plus de poids à la naissance que ceux qui ont été obtenus par des techniques de reproduction assistée ($p = ns$). Parmi les grossesses multiples 20,5% (14/68) a présenté un ou plus d'événements mortels : 10/40 (25%) par des techniques de reproduction assistée vs 4/28 (14%) spontanées ($p = 0,22$). Entre les produits qui sont morts, 21/134 (16%) correspondent à ceux qui ont été conçus par des techniques de reproduction assistée et 6/88 (7%) à ceux obtenus de manière spontanée ($p < 0,03$).

Conclusions: parmi toutes les grossesses multiples, 60% a été obtenu par quelque technique de reproduction assistée et dans 21% des cas il y a eu un ou plus d'événements mortels (11% de plus dans les grossesses obtenues par des techniques de reproduction assistée). 12% des produits de grossesses multiples est décédé (9% de plus dans ceux obtenus par quelque technique de reproduction assistée).

Mots-clés: mortalité périnatale, grossesse multiple, technique de reproduction assistée.

RESUMO

Antecedentes: recentemente foram utilizadas mais as técnicas de reprodução assistida, o que aumenta as gestações múltiplas e os resultados perinatais adversos. Alguns autores reportam maior mortalidade em fetos de gravidez múltiplas obtidas com essas técnicas, mesmo que outros autores não encontram diferença significativa.

Objetivo: comparar a mortalidade perinatal em gravidez múltipla concebidos por reprodução assistida *versus* de forma espontânea.

Pacientes e método: estudo retrospectivo, observacional e comparativo. Foram incluídos as grávidas com 3 ou mais fetos que compareceram a Unidade Médica de Alta Especialidade Numero 23 do IMSS, em Monterrey, NL (México). Foram comparados os números de gestações complicadas e os fetos que faleceram obtidos por alguma técnica de reprodução assistida *versus* de forma espontânea, entre 2002-2008.

Resultados: foram incluídas 68 gestações múltiplas. Em média os fetos concebidos de forma espontânea tiveram mais semanas de gestação e mais peso ao nascer que os obtidos por técnicas de reprodução assistida ($p = ns$). Em 20,5% (14/68) das gestações múltiplas teve um ou mais eventos mortais: 10/40 (25%) por técnicas de reprodução assistida *versus* 4/28 (14%) espontâneos ($p = 0,22$). Faleceram 21/134 (16%) dos fetos concebidos por técnicas de reprodução assistida e 6/88 (7%) dos espontâneos ($p < 0,03$).

Conclusões: 60% de todas as gestações múltiplas foram obtidas por alguma técnica de reprodução assistida e em 21% dos casos houve um ou mais eventos mortais (11% mais nas gestações obtidas por técnicas de reprodução assistida). Em 12% dos fetos de gestações múltiplas faleceram (9% a mais nos obtidos por alguma técnica de reprodução assistida).

Palavras chave: mortalidade perinatal, gestação múltipla, técnica de reprodução assistida.

El tratamiento de pacientes infértiles está en auge; en consecuencia, hay mayor uso de las técnicas de reproducción asistida: inducción de la ovulación, inyección intracitoplasmática de espermatozoide, transfe-

rencia de embriones y fertilización *in vitro*. Estas técnicas representan un riesgo significativo para el incremento de embarazos múltiples, lo que aumenta el nacimiento de niños con bajo peso, prematuridad; hipertensión del embarazo, desprendimiento placentario y placenta previa, y aumento en la tasa de mortalidad perinatal.¹ Algunos autores han reportado mayor mortalidad en fetos de embarazos múltiples obtenidos por técnicas de reproducción asistida, que los concebidos de forma espontánea, y a mayor cantidad de embriones o fetos mayor morbilidad (mayor incidencia de hemorragia intraventricular y retinopatía del prematuro en trillizos comparada con gemelos).² Sin embargo, otros autores han reportado que los resultados perinatales adversos en embarazos múltiples, después de aplicar alguna técnica de reproducción asistida, no son más altos que los obtenidos de embarazos concebidos espontáneamente.³

Los trillizos tienen, al nacer, un significativo menor peso y edad gestacional que los gemelos, es más frecuente la amenaza de parto prematuro en trillizos que en gemelos.⁴

* Residente de cuarto año de la especialidad en Ginecoobstetricia.

** Pediatra e Investigador.
Departamento de Ginecología y Obstetricia, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Núm. 23, IMSS. División de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey.

Correspondencia: Dr. Ricardo J Hernández Herrera. Hospital de Ginecología y Obstetricia, primer piso, IMSS. Calle Félix U Gómez y Constitución, CP 64900, Monterrey, NL. Correo electrónico: richdzher@hotmail.com

Recibido: enero, 2010. Aprobado: abril, 2010.

Este artículo debe citarse como: Rivas-Ortiz YR, Hernández-Herrera RJ. Diferencia entre la mortalidad perinatal de los embarazos múltiples obtenidos de forma espontánea *versus* por reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(6):316-321.

www.nietoeditores.com.mx

La mortalidad neonatal se incrementa en relación con la cantidad de embriones o fetos; así, los gemelos tienen un riesgo 3.7 veces mayor de muerte que el feto único, y los de embarazos múltiples (con 3 o más fetos) hasta 8.1 veces.⁵

El objetivo de este estudio es determinar la diferencia entre la mortalidad perinatal ocurrida en los embarazos múltiples obtenidos por reproducción asistida, con los obtenidos de forma espontánea.

Ya que existe poca información al respecto, en el Hospital de Especialidades Núm. 23 del IMSS se realizó este estudio retrospectivo y comparativo.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y comparativo. Se consideraron las técnicas de reproducción asistida como todos los embarazos múltiples que recibieron algún tipo de tratamiento para la infertilidad: inductores de ovulación, inseminación artificial, fertilización *in vitro* y transferencia de embriones.

Se incluyeron a las embarazadas con tres o más productos que acudieron al departamento de Medicina Fetal, Trabajo Social o Neonatología en el periodo 2002-2008, en la Unidad Médica Alta Especialidad Núm. 23 del IMSS, en Monterrey, NL. Se obtuvieron los datos del expediente con un interrogatorio o por vía telefónica. Se excluyeron pacientes con embarazos gemelares o con información incompleta.

La edad gestacional se calculó por la fecha de la última menstruación y el registro del ultrasonido del primer trimestre. Se evaluaron las variables: número de fetos, sexo, semanas de gestación, peso al nacimiento, supervivencia, tipo de concepción (técnica de reproducción asistida o espontánea), y se definió la tasa de mortalidad en ambos.

Resultados perinatales adversos

El nacimiento prematuro se definió como el que sucede antes de las 37 semanas de gestación. El bajo peso al nacer se definió como el peso menor a 2,500 g y muy bajo peso al nacer menor de 1,500 g.

Se registró si la defunción ocurrió antes o después del nacimiento. Se comparó el número de embarazos complicados con una o más defunciones obtenidos por reproducción asistida *vs* los obtenidos de forma espontánea, así como la proporción de los fetos que fallecieron y

se obtuvieron por alguna técnica de reproducción asistida *vs* de forma espontánea.

Se usó χ^2 y *t* de Student para evaluar la diferencia de las proporciones y promedios en ambos grupos.

RESULTADOS

En un periodo de siete años se registraron 141,086 nacimientos en el Hospital de Especialidades Núm. 23 y ocurrieron 117 nacimientos de embarazos múltiples, para una tasa de 0.82 por cada 1,000 nacimientos. Sólo se encuestó a 59% del total (68/117), por lo que se incluyeron en el análisis 55 trillizos, 9 cuatrillizos, 3 quintillizos y 1 caso de sextillizos, para un total de 222 productos de embarazos múltiples.

Todas las pacientes incluidas tuvieron tres o más fetos, control prenatal, control de infecciones maternas, inductores de madurez pulmonar, indicación de reposo y control por nutrición.

De las 68 pacientes incluidas en el estudio, 40 (58%) recibieron alguna técnica de reproducción asistida y 28/68 (42%) concibieron de forma espontánea ($p = 0.02$). Tuvieron 30 ± 1 *vs* 31 ± 2 semanas de gestación y $1,320 \pm 250$ g *vs* $1,500 \pm 450$ g de peso al nacimiento cuando se obtuvieron por técnicas de reproducción asistida *vs* de forma espontánea ($p = ns$).

La proporción entre las muertes prenatales y posnatales ocurridas en los fetos de embarazos múltiples fue de 20 y 80%, respectivamente. No hubo casos de fetos con malformaciones o síndromes. El promedio de peso en los fetos de embarazos múltiples que fallecieron fue de 750 g, a diferencia de 1,500 g de los que sobrevivieron ($p < 0.05$). El promedio de peso en los recién nacidos que fallecieron de embarazos múltiples y se obtuvieron por técnicas de reproducción asistida fue de 750 *vs* 820 g de forma espontánea ($p = ns$). No hubo diferencia significativa en los que fallecieron, según el sexo en ambos grupos.

De los 68 embarazos múltiples hubo 55 trillizos, 31/55 (56%) obtenidos por técnicas de reproducción asistida (TRA) y 24/55 (44%) de forma espontánea. Hubo 13/68 con 4 o más fetos, 9/13 (69%) por TRA y 4 espontáneos. Los embarazos múltiples de 4 fetos fueron 9, 5/9 (55%) por técnicas de reproducción asistida y 4 (44%) espontáneos ($p = ns$); y de los que tuvieron 5 y 6 fetos, el 100% se concibieron por técnicas de reproducción asistida. En el Cuadro 1 se observa la distribución del número de fetos y

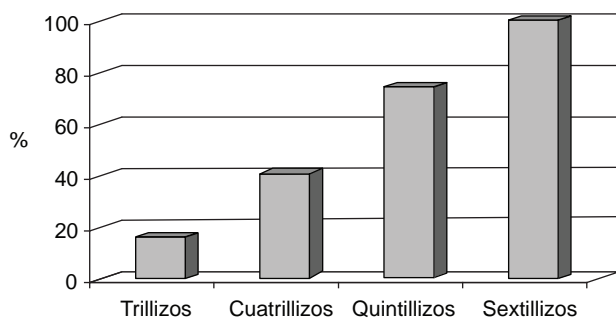
Cuadro 1. Distribución entre los embarazos múltiples obtenidos mediante técnicas de reproducción asistida vs concebidos de forma espontánea

Embarazos múltiples n = 68	Concebidos por técnicas de reproducción asistida	Concebidos de forma espontánea	Total	p
Trillizos	31 (56%)	24 (44%)	55 (100%)	ns
Cuatrillizos	5 (56%)	4 (44%)	9	ns
Quintillizos	3	0	3	100% x TRA
Sextillizos	1	0	1	100% x TRA
Total	40 (58.8%)	28 (41.2%)	68 (100%)	p = 0.02

TRA: técnicas de reproducción asistida.

el tipo de reproducción (técnica de reproducción asistida vs espontánea).

Entre los embarazos múltiples con una o más defunciones, en los trillizos hubo 5/31 (16%) en el grupo de técnicas de reproducción asistida vs 4/24 (16%) obtenidos de forma espontánea ($p = ns$); y entre los embarazos de cuatrillizos, quintillizos y sextillizos, hubo una o más defunciones en 40, 67 y 100%, respectivamente. (Figura 1)

**Figura 1.** Mortalidad en embarazos múltiples que se complicaron con una o más defunciones.

De las 68 pacientes encuestadas, 14 (20.5%) tuvieron uno o más eventos mortales: 10/40 (25%) fueron del

grupo de técnicas de reproducción asistida vs 4/28 (14%) del grupo de espontáneos ($p = 0.22$). En el Cuadro 2 se observa la relación entre los embarazos múltiples con eventos mortales.

Fallecieron 27 (12%) de los 222 fetos: 21/134 (16%) obtenidos por alguna técnica de reproducción asistida vs 6/88 (7%) en el grupo de embarazos múltiples espontáneos, con una RM: 2.5; IC 95%: 0.98-6.5 ($p < 0.03$). En el Cuadro 3 se observa la diferencia entre las defunciones del total de fetos y el tipo de reproducción (espontánea vs asistida).

Hubo 165 productos potenciales en los embarazos de trillizos y fallecieron 15 (9%); 93 de esos 165 fetos (56%) se concibieron por técnicas de reproducción asistida, 9 de los 93 (10%) fallecidos eran de técnicas de reproducción asistida vs 6/72 (8%) concebidos de forma espontánea ($p = ns$). De los cuatrillizos, quintillizos y sextillizos fallecieron 35, 13 y 50% del total de los productos, respectivamente. (Figura 2)

DISCUSIÓN

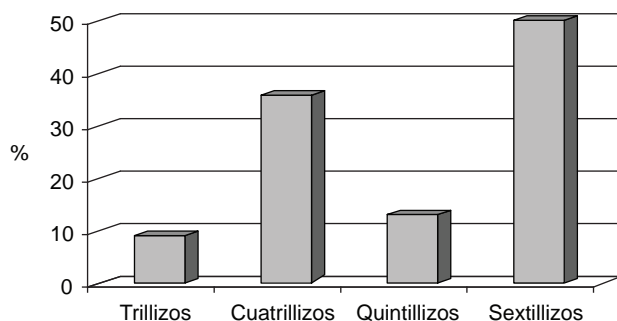
La mayoría de los fetos de embarazos múltiples son prematuros: 1% de los trillizos nacen antes de las 28 semanas de gestación, 29% entre las 28 y 32 semanas y 70% entre

Cuadro 2. Eventos mortales en los embarazos múltiples con una o más defunciones, obtenidos mediante técnicas de reproducción asistida vs concebidos de forma espontánea

Embarazos múltiples n = 68	Concebidos por técnicas de reproducción asistida	Concebidos de forma espontánea	Total	p
Embarazos múltiples (n)	40	28	68	0.02
Embarazos con 1 o más defunciones (n)	10	4	14	0.22
Mortalidad (%)	25	14	21	0.2

Cuadro 3. Eventos mortales en los fetos de embarazos múltiples obtenidos mediante técnicas de reproducción asistida vs concebidos de forma espontánea

Embarazos múltiples n = 68	Concebidos por técnicas de reproducción asistida	Concebidos de forma espontánea	Total	p
Productos potenciales (n)	134	88	222	< 0.0001
			RM: 2.3 IC 95%: 1.5-3.3	
Eventos mortales en productos (n)	21	6	27	< 0.03
Mortalidad (%)	15.6	6.8	12.1	< 0.01

**Figura 2.** Mortalidad en fetos de embarazos múltiples.

las 33 y 36 semanas.⁶ La mortalidad se incrementa a mayor número de fetos, en trillizos es de 26% y en gemelos 8.5%;⁴ se reporta una tasa de mortalidad perinatal en trillizos de 121 por cada 1,000 nacimientos² hasta 131 por cada 1,000, y de 295 por cada 1,000 en cuatrillizos.⁷

Una gran proporción de los fetos de los embarazos múltiples son prematuros o de bajo peso; la mortalidad perinatal en general en fetos con embarazo único varía para cada centro en menos de 1,000 g hasta el 55%, mejorando el pronóstico rápidamente a mayor edad gestacional y mayor peso al nacer.⁸

La restricción del crecimiento intrauterino y la prematuridad son los principales factores de riesgo en la morbilidad y mortalidad neonatal de los embarazos múltiples.⁹

En estudios previos realizados en el Hospital de Especialidades Núm. 23 del IMSS, en Monterrey, NL, se reportó un incremento en la incidencia de embarazos múltiples,¹⁰ con mayor mortalidad que los embarazos únicos.⁷ En consecuencia, se incrementan los nacimientos de bajo peso o prematuros, la estancia hospitalaria y la morbilidad y mortalidad neonatales,¹¹ pues la mortalidad perinatal es nueve veces mayor con trillizos y hasta 20 veces mayor con cuatrillizos.¹⁰

En este estudio se encuestó a cerca de 60% de las pacientes con embarazos múltiples ocurridos en ese hospital, se registró un evento mortal en alrededor de 21% de los embarazos múltiples y en 12% de los fetos, esta mortalidad es hasta 13 veces mayor a la esperada para fetos únicos (0.9%). Además, se observó que en 25% de los embarazos múltiples obtenidos por técnicas de reproducción asistida hay una o más defunciones, a diferencia de 14% en los obtenidos de forma espontánea, lo que representa 11% más mortalidad, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa. En cambio, sí se encontró una diferencia significativa ($p < 0.01$) al comparar el total de productos de los embarazos múltiples que fallecieron y se obtuvieron por alguna técnica de reproducción asistida (15.6%) vs de forma espontánea (6.8%), que correspondió a 9% más de mortalidad. Hubo más muertes entre los productos de embarazos múltiples que tenían menor peso y menor edad gestacional.

Zuppa y col., en 2007, en un intento de comparar la mortalidad en los embarazos de trillizos entre los que se obtuvieron por alguna técnica de reproducción asistida vs de forma espontánea, reportó que no se pudo definir la diferencia.¹² En este estudio, en los embarazos con trillizos no se encontró diferencia en los embarazos complicados con un evento mortal, ni entre el número de productos que fallecieron en ambos grupos; pero al incluir a todos los embarazos múltiples se encontró una diferencia significativa en el número de fetos muertos, 9% más en los que se obtuvieron por alguna técnica de reproducción asistida, que los concebidos de forma espontánea.

CONCLUSIONES

La mortalidad general que ocurre en los embarazos de alto orden fetal (tres o más) es mayor en los embarazos y

en los fetos, pero sólo se alcanza significancia estadística en la segunda.

Se encontró que 60% de todos los embarazos múltiples se obtuvieron por alguna técnica de reproducción asistida y en 21% de los casos hubo uno o más eventos mortales (11% más en los embarazos obtenidos por técnicas de reproducción asistida *vs* los espontáneos). El 12% de los fetos de embarazos múltiples fallecieron (9% más en los obtenidos por alguna técnica de reproducción asistida *vs* los espontáneos).

REFERENCIAS

- Allen VM, Wilson RD, Cheung A; Genetics Committee of the Society of obstetricians and Gynaecologists of Canada; Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:220-250.
- Kaufman GE, Malone FD, Harvey-Wilkes KB, et al. Neonatal morbidity and mortality associated with triplet pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;91:342-348.
- Barros DJC, Alvarado MLM, Gorbea CV, y col. Resultados perinatales de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIVTE): un estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:626-639.
- Ziadeh SM. The outcome of triplet *versus* twin pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:96-99.
- Landmann E, Misselwitz B, Steiss JO, Gortner L. Mortality and morbidity of neonates born at <26 weeks of gestation (1998-2003). A population-based study. *J Perinat Med* 2008;36:168-174.
- Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, et al. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:28-36.
- Hernández R, Rivas Y, Alcalá L, y col. Mortalidad perinatal en embarazos múltiples. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77:147-150.
- Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, et al. A national short-term follow-Up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics* 2001;107:E2.
- Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:700-707.
- Hernández R, Ochoa M, Flores R, y col. Prevalencia de embarazo múltiple. Incremento en la última década. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:507-511.
- Gutiérrez M, Hernández R, Luna S, y col. Mortalidad perinatal en el Hospital de Ginecoobstetricia núm. 23 de Monterrey, Nuevo León (2002-2006). *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:243-248.
- Zuppa A, Scorrano A, Cota F, et al. Neonatal outcomes in triplet pregnancies: assisted reproduction *versus* spontaneous conception. *J Perinat Med* 2007;35:339-343.